

基于异病同治理论解析六味地黄丸防治阿尔茨海默病与糖尿病的现代科学内涵*

吕怡琳^{1,3,4}, 高卫平^{2,4}, 常茜茜^{1,3,4}, 王 潘^{1,3,4}, 苏运芳^{1,3,4},
张振强^{1,3,4**}, 宋军营^{1,3,4**}

(1. 河南中医药大学中医药科学院 郑州 450046; 2. 河南中医药大学医学院 郑州 450046; 3. 豫药全产业链研发河南省协同创新中心 郑州 450046; 4. 中西医结合防治重大疾病河南省协同创新中心 郑州 450046)

摘 要:越来越多的研究表明阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与糖尿病(Diabetes mellitus, DM)之间存在密切关系。中医认为“肾阴亏虚”是这两种疾病的共同病机,现代医学则认为二者的发病机制涉及淀粉样蛋白的异常聚集、胰岛素缺乏和抵抗、炎症反应、氧化应激以及自噬等方面。补肾名方六味地黄丸在对二者的异病同治中扮演着重要角色。因此,本文将从不同方面探讨六味地黄丸治疗AD与DM之间的联系;分析AD与DM的共同病因病机,解析六味地黄丸防治作用机制,以期为今后AD与DM的中西医结合防治提供新的思路与方法。

关键词:异病同治 六味地黄丸 阿尔茨海默病 糖尿病

DOI: 10.11842/wst.20250211005 CSTR: 32150.14.wst.20250211005 中图分类号: R289.5;R587.1 文献标识码: A

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能障碍、日常行为受损和生活能力下降为主要表现的神经退行性疾病^[1],有研究表明当前全球大概有5000万人患有AD且深受其扰^[2],预计到2050年,患病人数将超过1.5亿^[3]。糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是一种表现为慢性高血糖的代谢性疾病,其显著的病理特征是胰岛素的分泌降低或胰岛素抵抗。其中2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)占DM患者的90%以上^[4],据最新版《中国2型糖尿病防治指南》^[5]报告指出,我国糖尿病的发病率已经从1980年的0.67%上升至2017年的11.2%。有充分的证据表明T2DM会增加认知能力下降的风险,是AD发生发展的重要危险因素^[6],更有研究者将AD称为“3型糖尿病”^[7],而AD也能使糖尿病症状发生进一步恶化^[8],AD

合并T2DM的患者也日愈增多^[9]。因此,探索AD与T2DM的异病同治具有重要意义。

肾虚是老年性疾病常见的发病原因之一,肾为先天之本,肾精充足则人体生长发育正常,脏腑功能旺盛;肾精亏虚则人体衰老加速,脏腑功能衰退,各种老年性疾病随之而生。六味地黄丸是北宋著名医家钱乙在《小儿药证直诀》中提出的经典滋补肾阴方剂。其主要成分包括熟地黄、山茱萸、干山药、泽泻、牡丹皮和白茯苓,具有显著的滋阴补肾功效,广泛应用于中医治疗肾阴不足的相关疾病^[10]。中医认为,通过补肾填精法可以发挥神经保护作用,以治AD^[11];同时也能够通过滋补肾阴来有效改善T2DM患者的症状^[12]。因此,本文在异病同治理论指导下,解析六味地黄丸、AD与T2DM之间的关联,阐释六味地黄丸治疗AD与

收稿日期:2025-02-11

修回日期:2025-06-24

* 河南省重点研发(231111312900):经典名方开心散创新药物研发,负责人:张振强;河南省中医药科学院研究专项课题(2024ZY1031):复元益肾颗粒调节小胶质细胞糖代谢重编程抗AD药效物质基础及机制研究,负责人:宋军营;河南省高校科技创新人才(23HASTIT044):益气健脾药防治阿尔茨海默病效应成分(群)的发现及作用机制研究,负责人:王潘。

** 通讯作者:宋军营(ORCID:0009-0008-2880-9537),副教授,硕士生导师,主要研究方向:中西医结合防治衰老及衰老相关疾病;张振强(ORCID:0000-0002-1736-1289),教授,博士生导师,主要研究方向:中西医结合防治衰老及衰老相关疾病。

T2DM的共性机制,为中西医结合防治AD与T2DM的临床诊治与药物研究提供可借鉴的经验。

1 六味地黄丸异病同治AD与T2DM的中医理论解析

AD和T2DM虽然是两种不同的疾病,但二者具有共同的发病病机,即“肾阴亏虚”。因此,六味地黄丸可以通过滋阴补肾异病同治AD和T2DM。

1.1 “肾阴亏虚”与AD

AD属于中医“呆病”、“健忘”或“痴呆”的范畴,病位在脑,与肾的关系密切。《类证治裁》^[13]记载:“脑为元神之府,精髓之海,实记性所凭也。”《灵枢·海论》^[14]云:“髓海不足,脑转耳鸣,胫酸眩暈,目无所视,懈怠安卧。”脑主神明,人的认识思维、情绪情感等精神活动都是脑的生理功能。脑又为髓海,故髓足而神志清,脑髓失养则神机失用,引发AD。

中医学认为肾藏精,主骨生髓^[15],肾精足则生髓充脑;清代王学权也指出过肾精与脑主神志的相关性:脑为髓海,称作元神之府。当肾精充足,脑髓得到充分滋养时,元神就会变得清晰且强健^[16]。因此,脑髓的生成依赖于肾精的转化,只有当肾精持续上行至大脑并为髓海提供营养时,脑府的各种生理功能才能得到正常的维持。肾精不足时,髓海亏虚,脑失濡养,则神志不清。而肾精中主管滋养作用的部分就是肾阴,因此肾阴属于肾精的一部分^[17],所以肾阴包含于肾脏本体及肾精^[18],因此,肾阴亏虚是AD的根本病机之一,而滋补肾阴为治疗AD的重要方法。现代研究也进一步揭示了AD肾阴虚为本的病理特征。通过对近30年老年痴呆文献证型分布相关文献的整理,有研究发现该病的病位主要是肾,病性以阴虚为主^[19]。刘涛等人^[20]也认为只有当肾阴充足、肾精的来源丰富、髓海得到滋养、脑髓充实时,其“精明之府”的生理功能才能得到充分的发挥,否则会出现各种程度的意识障碍。

1.2 “肾阴亏虚”与T2DM

现代医家通常将T2DM归类为“消渴”疾病,而清代的张锡纯在其著作《医学衷中参西录》中明确阐述了“消渴实际上是西医所称的糖尿病”这一观点^[21]。

东汉张仲景开创了从肾论治消渴的先河,将肾气丸用于消渴治疗^[22]。《医贯》^[23]中赵献可也认为肾是消渴病的治疗过程中最应该重视的一个脏器。因此,T2DM虽涉及五脏,但当以肾为重。

朱丹溪首次提出“上消”、“中消”和“下消”三消分类法^[24],阴虚水亏,肾水不能上济于心火,致使心火无以回归本原,若虚火浮游于肺则成上消,虚火浮游于胃则成中消,虚火浮游于肾则成下消,这皆因真阴不足,肾水亏损于下所致。近代医家施今墨也持有这样的观点:消渴发病虽源于肺胃肾皆有热,但其真正的根源依然是肾,因为肾是精气的储存之地,为水脏,阴之本也^[25]。肾阴不足时,肾的滋润和开闭功能会受到影响,水谷中的精微物质会随尿液排出,频繁排尿、尿液带有甜味的情况就可能会出现;如果肾阴虚不能制约虚火内生,导致心肺受损,就会引起烦躁、口渴和大量饮水的症状;如果脾胃受虚火灼伤,食欲旺盛、易饿,且食量大就会出现;腰乃肾之府,肾阴不足,腰部缺乏足够的滋润,常会出现腰膝无力和极度疲惫的症状^[26]。所以,T2DM的根本病机为肾阴亏虚。有研究团队就通过总结方朝晖教授20余年的临床经验得出,唯有从肾阴虚入手,采用滋阴补肾之药才是治疗T2DM的最佳选择^[27]。

1.3 六味地黄丸异病同治AD与T2DM的中医基础

“异病同治”是中医学辨证论治的特点之一,是中医辨证论治的精髓和具体体现。最早见于清代陈士铎的《石室秘录》,其曰^[28]:“同治者,同是一方面同治数病也。”张仲景在《金匮要略》中大量应用了“异病同治”理论,他运用肾气丸治疗中风、虚劳、痰饮等5种不同的疾病^[29]。《简明中医辞典》阐述:对于不同类型的疾病,如果它们的发病病机是一致的,那么就可以采用相同的治疗手段,即异病同治^[30]。如《金匮要略痰饮咳嗽病脉证并治》中的痰饮和《金匮要略消渴小便不利淋病脉证并治》中的消渴为两种不同的疾病,但它们的病机本质相同,所以都采用五苓散治之。因此,异病同治的本质在于不同疾病在发展过程中出现相同病机时,采用相同治疗方法。其中,病机是疾病发生、发展和变化的核心机制,是辨证论治的关键^[31]。

AD和T2DM都是由于肾阴不足所引发的疾病,即二者的病机是一致的。六味地黄丸作为传统名方,其滋补肾阴、填精益髓之功效可有效调理肾阴亏虚的症状,因此,六味地黄丸的应用符合中医“异病同治”的治疗原则,能够在改善AD和T2DM患者的症状方面发挥积极作用。本方中,熟地黄滋阴补肾,填精益髓;山茱萸滋补肝肾,固涩精气;山药补脾益肾,养阴固精;三药合用,肝脾肾三阴并补,发挥三补之效。泽泻利

水湿,泄肾浊,可制熟地黄滋腻之弊;牡丹皮清泄虚火,并制山茱萸之温涩;茯苓渗湿健脾,引虚热下行,发挥“三泻”之功。本方“三补”与“三泻”相伍,以补为主;肾肝脾三脏兼顾,以滋补肾阴、填精益髓为主,所以运用六味地黄丸来治疗AD与T2DM这两种疾病,符合“异病同治”的中医治疗原则。

2 六味地黄丸异病同治AD与T2DM现代机制解析

近期研究表明,AD和T2DM之间也存在一定的病理联系,涉及淀粉样蛋白的异常聚集、胰岛素的缺乏与抵抗、炎症反应、氧化应激以及自噬等多个方面^[32],同时,六味地黄丸在治疗AD和T2DM的过程中也与这些因素有所关联。

2.1 六味地黄丸防治AD的现代机制

2.1.1 六味地黄丸防治AD临床疗效研究

临床上已存在不少使用六味地黄丸治疗AD患者的例子,且都取得了一定的成效。有团队就通过研究得出,六味地黄丸治疗AD既疗效确切,又安全无副作用,在临床应用中具有显著优势^[33]。而以六味地黄丸辅佐治疗AD,也可有效改善患者症状、自理能力以及生活质量^[34];有临床研究发现,六味地黄丸联合常规西药可以显著治疗轻中度AD患者,明显改善患者的智力情况和生活能力^[35];靳红强^[36]、饶桂兰等^[37]通过观察临床病例发现,六味地黄丸联合盐酸多奈哌齐治疗AD,可以明显改善AD患者的症状,临床疗效较佳;有学者经过实验也得出六味地黄丸联合盐酸美金刚片可有效治疗AD^[38]。

2.1.2 作用机制研究

目前对于AD的发病机制的研究主要涉及淀粉样蛋白的异常聚集、炎症反应、氧化应激、自噬等,同时与胰岛素缺乏和抵抗也有一定的关系^[39],因此六味地黄丸可能通过影响这些发病机制来改善AD患者的症状,发挥较好的疗效。

A β 级联反应是AD病理机制的重要环节,最终会引起淀粉样蛋白的异常聚集。A β 是淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的4kDa片段,由脑神经元等细胞产生。1984年被发现是唐氏综合征患者脑膜血管多态性沉积物的主要成分,后证实为APP酶促加工的副产物。A β 是由APP在 β -分泌酶和 γ -分泌酶的作用下连续剪切形成的,它会在患者脑中聚集沉积。所以,诱发APP代谢异常的因素是造成A β 淀

粉样蛋白大量聚集沉淀的主要因素^[40]。当A β 在大脑中出现大量沉积的情况时,会引发神经元的损伤及凋亡,进而促使AD的发生。在中医理论中,“毒损脑络”被视为AD的关键病机之一,其中的“毒”可视为在人体肾精亏虚以及脏腑机能失调时所产生的痰浊瘀血^[41]。而通过脑内注射A β 来构建的AD动物模型,能够模拟出内生毒邪对脑髓造成破坏,从而致使神机功能失常的病理过程,与上述中医病机相对应^[42]。另外,本实验团队研究发现六味地黄丸含药血清预处理^[43]能够显著减轻A β_{25-35} 的神经细胞毒性,通过调控细胞内的抗氧化、抗凋亡因子及自噬等,减轻其所造成的PC12细胞损伤,保护神经突触,从而发挥防治AD的作用。

炎症反应也是AD发病的重要诱因之一。在患者脑内,炎症因子通过多种途径促使炎症小体被激活,进而引发一系列反应,加剧A β 的异常沉积以及tau蛋白的过度磷酸化,破坏脑内微环境的稳定平衡,致使细胞遭受损伤乃至死亡,最终引发AD的产生^[44]。有研究表明六味地黄丸能够调节TLR4/FAK/NF- κ B的信号传导从而抑制脂多糖诱导的野生型C57BL/6J小鼠的神经炎症及相关的认知缺陷,并且可能作为神经炎症或神经退行性疾病相关疾病的药物,包括AD^[45]。另外,也有研究发现六味地黄丸不仅是通过减轻SAMP8小鼠的神经炎症来改善其学习和记忆缺陷的有效药物,而且可以成为AD治疗的潜在治疗药物。其中,研究者将六味地黄丸按照高剂量4.05 g·(kg·d)⁻¹、低剂量0.45 g·(kg·d)⁻¹给药每只SAMP8小鼠2个月^[46]。另外,中医学认为阴阳平衡的关键是维持健康状态,而炎症就可以理解为由人体内的阴阳失衡而引起的。当阴阳失衡时,气血不足,就会导致炎症的发生。因此,六味地黄丸作为阴中求阳代表方^[47],正是通过调整阴阳平衡来改善炎症所引起的AD,以达到治疗患者的目的。

同时,氧化应激也是AD病理过程的重要组成部分,它与大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的过量累积和大分子的氧化损伤有关^[48]。大脑相比其他器官会更容易受到氧化应激,由于线粒体功能障碍等,大量神经元会在疾病发生发展过程中被氧化,最终导致AD的产生^[49]。吴琼^[50]研究证实,通过用药来调节氧化应激以改善患者的智力状态,减轻患者的认知功能损害,从而治疗AD。此外,有研究也发现氧化应

激与 tau 蛋白异常磷酸化密切相关,进而导致 AD 的形成^[51]。对于六味地黄丸对氧化应激调节作用已有相关研究予以证实。本团队经过深入研究发现,六味地黄丸含药血清对 H_2O_2 诱导海马神经元细胞(HT22)的氧化应激具有显著的调节作用^[52];李景全等^[53]也证实了六味地黄丸治疗 AD 与调节氧化应激反应有关,可以抑制 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞中 ROS 水平上升。从中医的角度来看,氧化应激可以被视为机体内一种无法避免的生理状态。它是机体在漫长时间的演化过程中实现自我更新和自我保护的最基本途径。在正常情况下,氧化应激能够帮助清除衰老细胞,并对异常细胞进行控制或处理,从而维持机体内部的稳态。此时,氧化应激的作用是积极的、由内而外的。如果由于某些原因而被破坏,则会引起有机物质的变化,积累到一定程度时,就会引发机体损伤,进而导致疾病的发生^[54]。因此,从中医角度来看,六味地黄丸在治疗 AD 方面与炎症类似,都是从改善阴阳失衡入手。此外,鲁禹希^[55]等从多个视角阐述了氧化应激与中医上的“痰浊”是可以相对应的。李以义等^[56]则提出氧自由基就是体内代谢过程中积累的“痰浊”。而六味地黄丸能够滋补肾阴,对于因肾虚引发的“痰浊”具有一定的治疗作用。《景岳全书》^[57]中也提到“肾经之痰……宜六味地黄丸之类主之”。因此,六味地黄丸可以通过调节氧化应激来延缓 AD 患者的症状。

自噬同样是 AD 发病的重要诱因之一。自噬是细胞内部的一种清理机制,它借助溶酶体对细胞内的蛋白质、细胞器等成分进行分解,从而维持细胞的正常代谢并促进部分细胞器的更新^[58]。因此,自噬过程在细胞稳态和“看家”机制中发挥着重要作用^[59]。研究发现,自噬可以通过消除受损的蛋白质和细胞器来恢复神经元的功能,从而改善 AD,比如可通过抑制 AKT/mTOR 信号转导激活自噬^[60]。同时,自噬也与 A β 的清除密切相关^[61],如在 AD 患者中,自噬功能受到显著抑制,导致其清除异常蛋白质的能力下降^[62]。因此,增强自噬功能是治疗 AD 的途径之一。研究证明,六味地黄丸可以通过提高 APP/PS1 小鼠脑内自噬蛋白的表达,并通过诱导自噬来改善 AD 小鼠的症状。其中,研究者按照 $1.365\text{ g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 的剂量将六味地黄丸通过灌胃的方式对每只小鼠持续给药 60 天以此完成小鼠给药^[63]。有学者提出^[64],细胞自噬与中医气虚情况下机体通过“精化气”以维持生命活动,以及在脏腑功能

失调情况下机体通过内生实邪的自我清除以维持内环境阴阳平衡的机制相一致;还有观点认为,自噬不足会导致衰老细胞器、蛋白质或其片段以及亚细胞器在细胞内过度积累,这在细胞微观层面与中医“痰瘀”理论相呼应,其积聚成的病理产物即痰浊,而痰浊是影响 AD 发生的因素之一。因此,从中医角度看,六味地黄丸也可以通过滋补肾阴,平衡阴阳,化痰消浊以达到治疗 AD 的目的。

此外,胰岛素抵抗或缺乏不仅是 T2DM 的核心特征,还与 AD 的发病有一定的联系。大脑中的胰岛素既可以由脑内产生,也可以通过胰岛素受体(Insulin receptor, IR)从外周组织转运至中枢神经系统。IR 介导的胰岛素信号转导对 A β 寡聚体产生的干扰作用非常敏感,而患者脑中的胰岛素抵抗主要源于脑内 IR 的敏感性发生改变,这种改变会导致 A β 蛋白和 tau 蛋白的异常积累与聚集^[65]。另有研究表明,胰岛素能够与 IR 结合,激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MAPK)通路以减少 A β 生成,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)通路以减少 tau 蛋白的过度磷酸化,而 AD 患者脑脊液中胰岛素含量是明显下降的^[66]。同时研究显示,胰岛素缺乏可导致 APP/PS1 转基因小鼠脑内 A β 蛋白过度沉积,进而加剧 AD 的病理进程^[67]。胰岛素还能通过 BACE 或 γ -分泌酶调节 A β 的产生,以及通过胰岛素降解酶调节 A β 降解来调节 A β 水平,发挥对 AD 的治疗作用^[68]。此外,胰岛素的分泌和作用与肾脏有一定的关系。在中医理论中,肾藏精,主生长、发育和生殖,所以肾的功能与胰岛素的促生长作用相吻合,六味地黄丸可以发挥补肾功效增强肾脏调节胰岛素抵抗或缺乏作用来治疗 AD。

2.2 六味地黄丸防治 T2DM 的现代机制

2.2.1 临床疗效研究

临床实践也已证实了六味地黄丸在现代治疗 T2DM 的有效性。郑马亮等^[69]的研究表明,六味地黄丸和胰岛素的联用对 T2DM 具有显著的疗效。徐慧白等^[70]研究发现六味地黄丸联合二甲双胍片治疗 T2DM 患者,在控制患者血糖水平以及提升患者的生活质量水平方面都具有较好的效果;念君玉等^[71]和陈宇等^[72]通过各自的研究,也同样证实了这一观点。罗忠金等^[73]经过总结 79 例 T2DM 患者的情况,发现六味地黄丸可有效控制患者血糖,缓解患者的临床症状。另

外,陈岩^[74]在分析探讨后也提出六味地黄丸不仅可以治疗T2DM,还可以治疗AD,且临床疗效显著。

2.2.2 作用机制研究

胰岛素抵抗或缺乏是T2DM最主要的发病原因之一,以胰岛 β 细胞胰岛素分泌异常为特征^[75]。其中,胰岛素抵抗是指机体由于各种原因使细胞无法识别胰岛素信号,导致葡萄糖利用率下降,引起T2DM的发生;胰岛素缺乏是由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素分泌 β 细胞减少或外周代谢器官如肝脏和肌肉的胰岛素敏感性受损,进而导致胰岛素供应不足引发T2DM的发生^[76]。又因为胰岛素的分泌和作用与肾有关,肾脏在调节血糖中也扮演着重要角色,特别是在T2DM患者中,肾脏葡萄糖输出会增加,以部分代偿肝脏葡萄糖的输出减低,所以从肾入手治疗T2DM也很重要。在中医理论中,肾藏精,主生长、发育和生殖的功能与胰岛素的促生长作用相吻合,所以通过运用六味地黄丸可以发挥补肾功效增强肾脏调节胰岛素抵抗或缺乏作用可以达到治疗T2DM目的。有研究就表明六味地黄汤可以通过调节PI3K/Akt信号通路来干预T2DM大鼠的胰岛素抵抗来改善其症状,其T2DM大鼠模型采用高糖高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素(STZ)注射雄性SD大鼠来诱导^[77]。也有研究证实了六味地黄丸能够增强西医治疗T2DM的效果^[78]。因此,六味地黄丸可以通过调节胰岛素抵抗或缺乏来治疗T2DM。

淀粉样蛋白的沉积也与T2DM的发病有关。这里的淀粉样蛋白指的是沉积在T2DM患者胰岛 β 细胞内的胰岛淀粉样多肽(Islet amyloid polypeptide, IAPP)。这种沉积是由于T2DM患者存在胰岛素分泌紊乱,导致IAPP在 β 细胞内异常积累并形成斑块。而IAPP的错误堆积会破坏 β 细胞膜的完整性,诱导 β 细胞凋亡,最终导致胰岛功能受损,引发T2DM^[79]。另外,从中医角度来看,T2DM患者长期高糖、高脂、高盐的饮食习惯会导致体内“痰浊”和“瘀血”的产生,而IAPP的沉积可能符合中医所说的“痰”,而胰岛细胞的损伤和功能下降则符合“瘀”。痰瘀互结,阻塞脉络,影响气血运行,进而影响胰岛的功能,最终会导致糖尿病的发生和发展。而临床研究也表明,六味地黄丸能够通过化“痰”和“瘀”来降低血液黏稠度,改善血糖、血脂水平,有效改善DM患者的生活质量和临床症状^[80]。因此,六味地黄丸可以通过减少淀粉样蛋白聚集沉淀来治疗T2DM。

炎症反应也是T2DM发生发展的重要因素^[81],其主要通过炎症因子表达上调、信号通路的激活参与疾病的发生^[82]。而在T2DM患者体内,促炎因子通过诱导胰岛 β 细胞功能障碍引起胰岛素分泌减少,或穿过血脑屏障导致脑胰岛素抵抗,进而引发T2DM的发生发展^[83]。张佳琪等^[84]就通过网络药理学分析发现,六味地黄丸可以通过炎症反应相关通路如TRP通道的炎症介质调节等来治疗T2DM。而炎症在中医上可以理解为人体内的阴阳失衡,阴阳失衡不仅会阻碍人体糖代谢的整个程序,还会导致胰岛素功能障碍,是形成DM的一个重要原因^[85],所以,运用六味地黄丸发挥调整阴阳平衡的作用,能够治疗炎症所引起的T2DM。

氧化应激同样是T2DM的发病机制之一。高糖高脂的饮食环境会使机体产生大量ROS,进而导致胰岛素作用的靶器官受损以及胰岛素信号传导通路出现障碍,最终引发T2DM^[86]。李艳等^[87]研究发现可以通过调节PI3K/Akt通路发挥抗氧化作用以减轻T2DM大鼠的症状。有研究也证实了通过调节氧化应激可以改善胰岛功能^[88]。所以,氧化应激是T2DM发病的关键,研究表明六味地黄丸能够通过改善T2DM患者的氧化应激状态来达到治疗的目的^[89]。另外,氧化应激可类比中医上的阴阳失衡,从中医上讲,T2DM和AD一样,都可以通过调整阴阳平衡来治疗。所以,六味地黄丸可以通过调整机体阴阳平衡来改善患者的氧化应激反应从而治疗T2DM。

此外,自噬也是T2DM的发病机制之一,靶向自噬的调节可能治疗T2DM具有很大的优势^[90]。胰腺 β 细胞自噬缺陷可能会导致靶器官的胰岛素抵抗,引发T2DM的发展^[91]。有研究证实,自噬功能障碍会干扰胰岛素信号通路,影响胰岛素受体底物降解,进而加剧胰岛素抵抗;而过度自噬会导致 β 细胞自噬性死亡、胰岛素分泌减少,而自噬不足则使 β 细胞内有害物质堆积、功能受损,两者均会推动糖尿病发生发展^[92]。有研究团队也总结了自噬调节剂在2型糖尿病治疗中的潜力,即可以通过特异性调节剂主要靶向Beclin-1、mTOR等自噬相关的信号传导来改善糖尿病^[93]。而且从中医上来讲,自噬会引发机体的阴阳失衡或痰浊内生从而导致T2DM的发生。所以,六味地黄丸可以通过滋补肾阴,平衡阴阳,化痰消浊以达到治疗T2DM的目的。

2.3 六味地黄丸防治AD和T2DM的共同作用机制

胰岛素抵抗或缺乏是六味地黄丸治疗AD和T2DM的共同作用机制之一。研究发现,胰岛素信号受损会激活通路中的关键负调节因子GSK-3 β ,这不会仅会促进A β 生成和tau蛋白过度磷酸化,引发AD的发生^[94],还会导致糖原合成减少和血糖升高,加剧T2DM的形成^[95]。同时,胰岛素也可以通过PI3K/Akt和MAPK/ERK等通路调节认知和代谢,影响AD和T2DM的发生与发展^[96]。因此,二者符合异病同治的治疗原则。六味地黄丸能通过PI3K/Akt通路调节胰岛素抵抗^[97]。本团队研究发现六味地黄丸通过调节IRS/AKT/GSK-3 β 胰岛素信号通路和线粒体功能改善APP/PS1小鼠的认知缺陷(数据待发表),且胰岛素的分泌和作用与肾脏密切相关,所以六味地黄丸作为经典补肾方,能够发挥滋阴补肾之功来调节胰岛素的分泌,进而异病同治AD和T2DM。

炎症反应和氧化应激同样都是六味地黄丸防治AD和T2DM共有的病理基础。研究发现,NLRP3炎症小体的激活与AD和T2DM的发生发展密切相关,可以通过抑制炎症反应来预防和治疗AD和T2DM^[98]。Bozluolcay M等^[99]也证实了AD和T2DM之间存在炎症反应的联系,如NF- κ B的炎症途径异常调节时,会触发炎症反应诱导T2DM和AD的产生^[100]。同时,T2DM会增加细胞中促炎因子的积累,从而引发AD^[101]。此外,在氧化应激的作用下,AD和T2DM患者体内都会产生大量的晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs),AGEs与受体RAGE结合后,可激活下游的信号通路,产生促炎细胞因子,进一步加剧氧化应激和炎症反应,引发疾病的发展^[102]。另一方面,六味地黄丸具有一定的抗炎及抗氧化应激作用^[103],而炎症反应和氧化应激皆可理解为中医上的阴阳失衡,且AD和T2DM都会由人体的阴阳失衡而引发,所以六味地黄丸可以通过平衡阴阳来改善患者的氧化应激反应达到异病同治T2DM与AD的目的。

六味地黄丸也可以通过调节自噬来防治AD和T2DM。Cristina Carvalho等^[104]证实了自噬在改善AD和T2DM中的重要作用。Laura Caberlotto等^[105]通过研究也揭示了自噬在AD和T2DM等高度合并症疾病中起着核心作用,其中就涉及自噬调节因子mTOR相关通路。有研究发现,胰岛素抵抗所诱导的自噬体积累可能是AD和T2DM之间的潜在诱因^[106]。同时,T2DM

会导致自噬增强,进而引发A β 在大脑中的沉积并加剧认知障碍^[107]。Ruimin Tian等^[108]就通过用药调节了T2DM大鼠的自噬功能,改善了其认知功能障碍。因此,自噬功能的异常也是T2DM和AD之间的共同发病机制之一。又因为,六味地黄丸对自噬相关通路PI3K/AKT/mTOR具有一定的调节作用^[109],同时T2DM和AD从中医角度来看,都是由自噬所引起的机体阴阳失衡或痰浊内生所引发的,所以,可以通过运用六味地黄丸调整阴阳平衡、化痰消浊以调节自噬来实现对T2DM和AD的异病同治目的。

淀粉样蛋白的异常聚集也是六味地黄丸防治AD和T2DM的共同病理特征之一,其在AD患者脑中表现为A β 淀粉样蛋白异常沉积,在T2DM患者体内则表现为胰岛 β 细胞内IAPP的异常聚集。有研究就发现,T2DM中的IAPP与AD脑中出现的A β 存在90%的结构相似性^[110]。另外,T2DM衰老小鼠中存在A β 含量增加的AD样病变^[111],T2DM患者的IAPP一旦增加,就会加剧A β 斑块的形成以及聚集^[112]。所以,T2DM和AD之间存在直接的病理生理联系,二者符合异病同治理论。目前,六味地黄丸已被证明可以抑制A β 的沉积^[113]。又因为,IAPP的沉积与中医所说的“痰”相契合,而“痰浊”也属于“内生毒邪”的范畴,与A β 相呼应,故六味地黄丸可以通过减少淀粉样蛋白的异常聚集来异病同治T2DM和AD。

3 总结与展望

综上所述,运用六味地黄丸防治AD和T2DM符合“异病同治”的治疗原则。在中医理论中,二者具有共同的病因病机,即“肾阴亏虚”。补肾名方六味地黄丸能够凭借其滋阴补肾、填精益髓的功效,实现对这两种疾病的有效干预,这不仅体现了中医“异病同治”的核心理念,而且在临床实践中展现出了确切的疗效。现代医学研究也揭示了AD和T2DM在发病机制上存在诸多共性,包括淀粉样蛋白的异常聚集、胰岛素抵抗或缺乏、炎症反应、氧化应激以及自噬功能异常等多个方面。众多研究表明,六味地黄丸不仅能减轻A β 的神经细胞毒性,改善胰岛素抵抗,调控自噬,还能抑制神经炎症,调节氧化应激等,这些作用机制为六味地黄丸在防治AD和T2DM中的应用提供了坚实的理论基础(图1)。尽管六味地黄丸对AD和T2DM的异病同治展现出显著的积极作用和发展潜力,但是

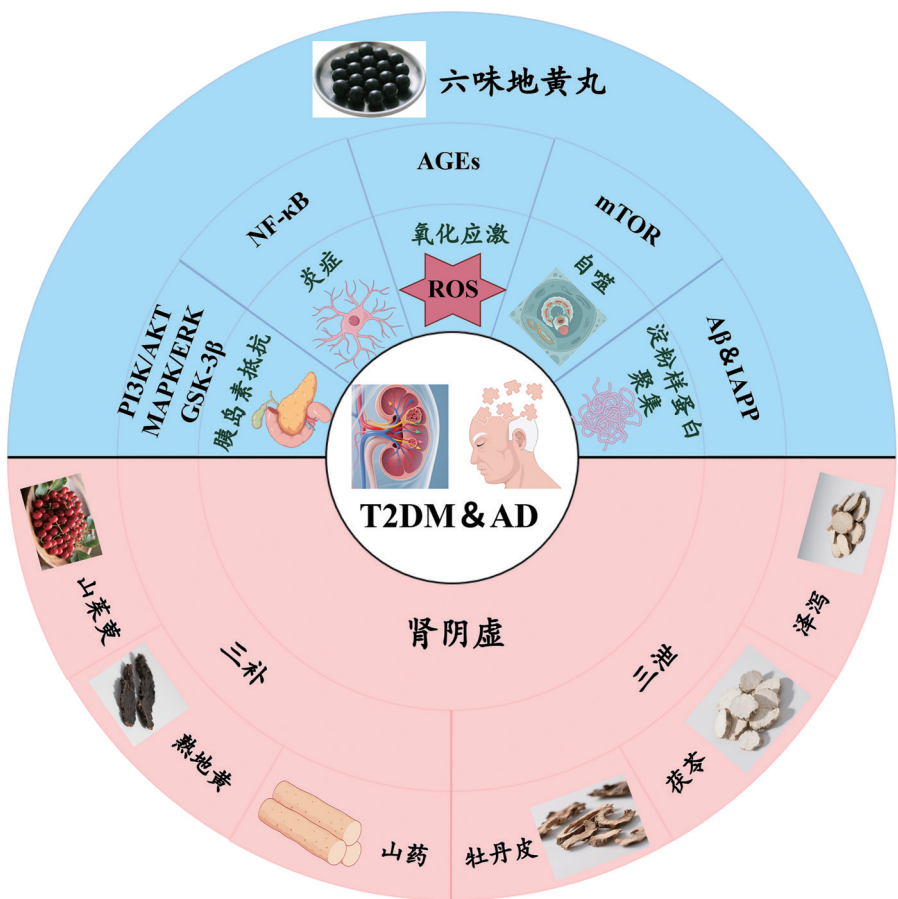


图1 六味地黄丸对AD和T2DM异病同治的具体运用

Fig. 1 The specific application of Liuwei Dihuang pills in the treatment of AD and T2DM with the same therapy for different diseases

注:本图由Figdraw绘制。

针对六味地黄丸异病同治AD和T2DM共有机制的研究还不够深入,需要进一步研究确证。因此,未来需要更多的研究去深入探索,为临床应用提供更充分的

科学依据,以推动六味地黄丸在神经退行性疾病和代谢性疾病治疗中的应用和发展。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- 1 邢文文,李昂,张宁,等. 针刺对SAMP8小鼠学习记忆能力和肠道菌群的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(11):1200-1210.
Xing W W, Li A, Zhang N, et al. Effect of acupuncture on learning and memory ability and intestinal flora of SAMP8 mice[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 40(11): 1200-1210.
- 2 国家卫生健康委办公厅. 阿尔茨海默病的诊疗规范(2020年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1):4-6.
National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease(2020 edition)[J]. Clinical Education of General Practice, 2021, 19(1):4-6.
- 3 Rosende-Roca M, García-Gutiérrez F, Cantero-Fortiz Y, et al. Exploring sex differences in Alzheimer's disease: a comprehensive analysis of a large patient cohort from a memory unit[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1):27.
- 4 Siam B G A E, Rizk S M A, Mahmoud S K M. The risk of developing type 2 diabetes mellitus among the students of Hail University, Saudi Arabia[J]. Front Public Health, 2023, 11:1278103.
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8):668-695.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition)(Part 1)[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2021, 41(8):668-695.
- 6 Ergin B D, Gadsby-Davis K, Mattishent K, et al. Continuous glucose monitoring in comorbid dementia and diabetes: the evidence so far[J]. J Diabetes Sci Technol, 2024:19322968241301058.

- 7 Peng Y, Yao S Y, Chen Q, et al. True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside[J]. Ageing Res Rev, 2024, 99:102383.
- 8 Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, et al. Diabetes mellitus accelerates A β pathology in brain accompanied by enhanced GA β generation in nonhuman primates[J]. PLoS One, 2015, 10(2):e0117362.
- 9 Chornenkyy Y, Wang W X, Wei A, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline[J]. Brain Pathol, 2019, 29(1):3-17.
- 10 张海英, 王晖, 高海波, 等. 六味地黄汤干预肾纤维化作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(3):367-375.
Zhang H Y, Wang H, Gao H B, et al. Network pharmacology analysis of the mechanism of Liuwei Dihuang Decoction in intervening renal fibrosis[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2023, 34(3):367-375.
- 11 迟淑梅, 沈涌. 补肾填精益髓方联合西药治疗阿尔茨海默病临床研究[J]. 新中医, 2018, 50(7):71-74.
Chi S M, Shen Y. Clinical study on Bushen Tianjing Yisui prescription combined with Western medicine for Alzheimer's disease[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2018, 50(7):71-74.
- 12 袁晗, 邓小敏. 六味地黄丸从肾论治糖尿病研究进展[J]. 光明中医, 2024, 39(21):4418-4421.
- 13 林佩琴. 类证治裁[M]. 孔立, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997:259.
- 14 苗德根. 《黄帝内经·灵枢》大字诵读版[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017:91.
- 15 谦德书院. 黄帝内经·灵枢·上[M]. 北京: 团结出版社, 2024:661.
- 16 万明珠, 刘超, 任路, 等. “肾脑相济”电针疗法对帕金森病模型小鼠影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12):141-144.
Wan M Z, Liu C, Ren L, et al. Effect of “Coordinating Kidney and Brain” electroacupuncture therapy on Parkinson's disease model mice [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 20(12):141-144.
- 17 隋华, 刘晓亭, 战雨彬. 阴虚在老年期痴呆中的作用[J]. 中医药学刊, 2005, 23(6):1090-1091.
- 18 张诏. 从历史文献角度对肾之精气阴阳概念的再认识[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(2):111-113.
- 19 王晓晗, 宋克立, 刘源香. 基于现代文献的老年痴呆中医证候分布规律研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10):2549-2551.
- 20 刘涛, 邵凤扬. 老年期痴呆症的病理探析[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(5):10-12.
Liu T, Shao F Y. Pathological analysis of geriatric period dementia[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 1999, 15(5):10-12.
- 21 张雅津, 杨丽华, 尹志达, 等. 中医治疗肾阴亏虚型老年2型糖尿病的研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(16):195-198.
Zhang Y J, Yang L H, Yin Z D, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of elderly type 2 diabetes mellitus with kidney Yin deficiency[J]. Diabetes New World, 2022, 25(16):195-198.
- 22 陈靖, 梁喜才, 王卉. 从中医药角度探讨阿尔茨海默病与糖尿病的关系[J]. 河北中医, 2023, 45(3):478-482.
- 23 赵献可. 医贯[M]. 晏婷婷, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- 24 蔡茹霜, 易艳. 中医药防治糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17):275-283.
Cai R S, Yi Y. Traditional Chinese medicine treatment for diabetes and its complications: a review[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(17):275-283.
- 25 车彪. 施今墨学派应用活血化癥法治疗糖尿病及其并发症用药经验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- 26 陈胡蓉, 杨宇峰, 董世彦, 等. 基于中医脏象理论构建消渴治疗框架[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11):200-205.
Chen H R, Yang Y F, Dong S Y, et al. Treating type 2 diabetes from kidney-yin deficiency[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2020, 26(11):200-205.
- 27 赵进东, 余婵娟, 程若东, 等. 从肾阴虚论治2型糖尿病[J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(3):286-291.
Zhao J D, Yu C J, Cheng R D, et al. Treating type 2 diabetes from kidney-yin deficiency[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2023, 42(3):286-291.
- 28 陈士铎. 石室秘录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019:142.
- 29 陈旻. 同病异治与异病同治在《金匱要略》中的应用[J]. 光明中医, 2021, 36(18):3070-3072.
Chen M. The application of treating different diseases with the same method and treating the same disease with different therapies in synopsis of Golden Chamber[J]. Guangming Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 36(18):3070-3072.
- 30 《中医大辞典》编辑委员会. 简明中医辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979:384.
- 31 林梦婷, 林平, 高远, 等. “异病同治”用方思维[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(10):42-44.
Lin M T, Lin P, Gao Y, et al. Analysis medicating rules of treating different diseases with same treatment[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2021, 35(10):42-44.
- 32 何志军, 陈杰瑞, 薛华, 等. 阿尔茨海默症与2型糖尿病的共病机制及硒与钒的作用[J]. 生命科学, 2020, 32(6):597-605.
He Z J, Chen J R, Xue H, et al. The comorbid mechanism of Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus and the role of selenium and vanadium in this process[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2020, 32(6):597-605.
- 33 郭敬, 方萌, 雷登良, 等. 六味地黄丸治疗老年痴呆症的研究进展[J]. 基层中医药, 2023, 2(7):102-113.
Guo J, Fang M, Lei D L, et al. Liuwei Dihuang pills in the treatment of senile dementia: a review [J]. Jiceng Zhongyiyao Basic Traditional Chinese Medicine, 2023, 2(7):102-113.
- 34 孙帅帅. 六味地黄丸在老年痴呆症辅佐治疗中的应用效果[J]. 中国医药指南, 2020, 18(21):169-170.

- Sun S S. Application effect of Liuwei Dihuang pill in adjuvant treatment of Alzheimer's disease[J]. Guide of China Medicine, 2020, 18(21):169-170.
- 35 张力, 李方玲, 马丽. 六味地黄丸联合西药治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(11):2659-2661, 2665.
- Zhang L, Li F L, Ma L. Clinical observation on Liuwei Dihuang pill combined with Western medicine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease[J]. World Chinese Medicine, 2017, 12(11):2659-2661, 2665.
- 36 靳红强. 六味地黄丸联合盐酸多奈哌齐治疗肾阴虚型老年痴呆症临床疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(3):25, 59.
- 37 饶桂兰, 彭永, 张镇群, 等. 六味地黄丸联合盐酸多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病 30 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(1): 6-9, 32.
- Rao G L, Peng Y, Zhang Z Q, et al. Clinical effect of Liuwei Dihuang pills combined with donepezil hydrochloride in treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: an analysis of 30 cases[J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 40(1):6-9, 32.
- 38 宋文涛. 六味地黄丸联合美金刚对阿尔茨海默症认知功能及 QOL-AD 评分的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(9):1103-1105.
- 39 Zhang J F, Zhang Y L, Wang J X, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):211.
- 40 Hampel H, Hardy J, Blennow K, et al. The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease[J]. Molecular Psychiatry, 2021, 26(10):5481-5503.
- 41 白硕宇, 吴林, 曾冬娟. 中西医结合治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(1):166-168.
- 42 苏芮, 韩振蕴, 范吉平. 脑内注射 β -淀粉样蛋白致痴呆动物模型的效度评价及中医内涵的探索[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2741-2743.
- Su R, Han Z Y, Fan J P. Exploration on connotation of Chinese medicine and validity evaluation on dementia animal model established by intracerebral injecting with amyloid β -protein[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 30(8): 2741-2743.
- 43 袁永, 宋军营, 王丛笑, 等. 六味地黄丸含药血清对 β -淀粉样蛋白损伤 PC12 细胞中 FoxO3a/p-FoxO3a 蛋白表达的影响[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2022, 24(1):320-327.
- Yuan Y, Song J Y, Wang C X, et al. Effects of medicated serum of Liuwei Dihuang pills on FoxO3a/p-FoxO3a expression in PC12 cells injured by β -amyloid protein[J]. World Science and Technology: Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2022, 24(1):320-327.
- 44 雷露, 吕沛然, 赵耀, 等. 神经炎症与阿尔茨海默病的关系及针灸调控机制研究进展[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2024, 26(4): 1028-1035.
- Lei L, Lü P R, Zhao Y, et al. Relationship between neuroinflammation and Alzheimer's disease and the regulatory mechanism of acupuncture and moxibustion[J]. World Science and Technology: Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2024, 26(4):1028-1035.
- 45 Lee J Y, Joo B, Nam J H, et al. An aqueous extract of herbal medicine ALWPs enhances cognitive performance and inhibits LPS-induced neuroinflammation via FAK/NF- κ B signaling pathways[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10:269.
- 46 Song J Y, Jia Y Q, Li J L, et al. LiuweiDihuang improved cognitive functions in SAMP8 mice by inhibiting COX-2 expression and subsequent neuroinflammation[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 296:115491.
- 47 吴梅艳, 李平. 六味地黄丸的药理作用及临床运用综述[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9):1023-1025.
- 48 Chen Z C, Zhong C J. Oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. Neurosci Bull, 2014, 30(2):271-281.
- 49 赵保路. 氧化应激及天然抗氧化剂对阿尔茨海默病的缓解作用(英文)[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(5):1144-1158.
- Zhao B L. Oxidative stress and alleviating effect of natural antioxidants on Alzheimer's disease[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2023, 50(5):1144-1158.
- 50 吴琼. 多奈哌齐对阿尔茨海默病患者智力状态认知功能及氧化应激的改善作用[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2024, 31(4):35-38.
- Wu Q. Improvement of intellectual status, cognitive function and oxidative stress in Alzheimer's disease patients treated with Donepezil [J]. Chinese Practical Journal of Rural Doctor, 2024, 31(4):35-38.
- 51 王准, 孙瑜莹, 黄汉昌. 氧化应激与阿尔茨海默病的病理关系及干预措施[J]. 生命科学, 2023, 35(4):519-528.
- Wang Z, Sun Y Y, Huang H C. Pathological relationship between oxidative stress and Alzheimer's disease and intervention strategies[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2023, 35(4):519-528.
- 52 蔡菊, 袁永, 宋军营, 等. 六味地黄丸通过 Nrf2/HO-1 通路抗氧化应激防治阿尔茨海默病的机制研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2023, 25(3):1002-1010.
- Cai J, Yuan Y, Song J Y, et al. Liuwei Dihuang pill mediates the mechanism of Nrf2/HO-1 pathway regulating oxidative stress in the prevention and treatment of Alzheimer's disease[J]. World Science and Technology: Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2023, 25(3):1002-1010.
- 53 李景全, 王金龙, 闫黎, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨六味地黄丸异病同治老年性聋和阿尔茨海默病的作用机制[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(6):23-30, 39.
- Li J Q, Wang J L, Yan L, et al. Study on one treatment for multiple diseases mechanism of Liuwei Dihuang pills in treating presbycusis and Alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 58(6):23-30, 39.
- 54 刘培. 慢性下颌下腺炎中氧化应激的研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2020.
- 55 鲁禹希, 梁健, 于游, 等. 基于氧化应激学说探讨从痰论治冠心病合并抑郁[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8):92-95.
- Lu Y X, Liang J, Yu Y, et al. Discussion on the treatment of coronary

- heart disease and depression from phlegm based on the theory of "Oxidative Stress" [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 26(8):92-95.
- 56 李以义, 李普海, 史玲, 等. 中医痰证现代研究指标的探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(6):51-52.
- 57 张介宾. 景岳全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994:400-403.
- 58 冷敏, 彭颖, 林晓莹, 等. 自噬在创面愈合中的作用研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(22):3157-3160, 3165.
- Leng M, Peng Y, Lin X Y, et al. Advances in the role of autophagy in wound healing [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(22): 3157-3160, 3165.
- 59 Mizushima N, Levine B, Cuervo A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. Nature, 2008, 451(7182):1069-1075.
- 60 Guo F, Liu X Y, Cai H B, et al. Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy[J]. Brain Pathol, 2018, 28(1):3-13.
- 61 McQuail J A, Frazier C J, Bizon J L. Molecular aspects of age-related cognitive decline: the role of GABA signaling[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(7):450-460.
- 62 Chen Y B, Wei G, Nie H, et al. β -Asarone prevents autophagy and synaptic loss by reducing ROCK expression in senescence-accelerated prone 8 mice[J]. Brain Res, 2014, 1552:41-54.
- 63 Yuan Y, Liu Y M, Hao L, et al. The neuroprotective effects of Liuwei Dihuang medicine in the APP/PS1 mouse model are dependent on the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1188893.
- 64 蒋历, 纪云西, 刘杰民, 等. 细胞自噬的中医研究进展与评述[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10):2591-2592.
- Jiang L, Ji Y X, Liu J M, et al. The Chinese medicine research advances and review on autophagy [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2012, 23(10):2591-2592.
- 65 Jin N, Zhu H Z, Liang X, et al. Sodium selenate activated Wnt/ β -catenin signaling and repressed amyloid- β formation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2017, 297:36-49.
- 66 Freude S, Plum L, Schnitker J, et al. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo[J]. Diabetes, 2005, 54(12):3343-3348.
- 67 王占友, 滕卫平. 胰岛素缺乏对阿尔茨海默病转基因小鼠脑内A β 沉积的影响及其机制[C]. 中华医学会第十次全国内分泌学学术会议论文汇编, 2011:239.
- 68 Eckman E A, Eckman C B. Abeta-degrading enzymes: modulators of Alzheimer's disease pathogenesis and targets for therapeutic intervention [J]. Biochemical Society Transactions, 2005, 33(Pt 5):1101-1105.
- 69 郑马亮, 徐燕琴, 周慧燕, 等. 六味地黄丸联合胰岛素治疗老年2型糖尿病临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(23):4652-4655.
- Zheng M L, Xu Y Q, Zhou H Y, et al. Liuwei Dihuang pill combined with insulin in the treatment of senile type 2 diabetes [J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2023, 38(23):4652-4655.
- 70 徐慧白, 林智勇, 黄慧贞. 六味地黄丸联合二甲双胍片治疗2型糖尿病的临床疗效分析[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(2):80-82, 86.
- Xu H B, Lin Z Y, Huang H Z. Clinical efficacy of Liuwei Dihuang pill combined with Metformin tablet in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes New World, 2024, 27(2):80-82, 86.
- 71 念君玉, 陈娟红, 肖建平. 六味地黄丸联合二甲双胍治疗肾亏虚型2型糖尿病的临床疗效[J]. 临床合理用药, 2023, 16(24):28-31.
- Nian J Y, Chen J H, Xiao J P. Clinical effect of Liuwei Dihuang pills combined with Metformin for type 2 diabetes mellitus with Yin deficiency of liver and kidney [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2023, 16(24):28-31.
- 72 陈宇, 陈小愚, 苏冠旬, 等. 六味地黄丸及其类方联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效的Meta分析[J]. 世界中医药, 2023, 18(7):993-1007.
- Chen Y, Chen X Y, Su G X, et al. Meta-analysis of the therapeutic effect of Liuwei Dihuang pills and its analogues combined with Metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. World Chinese Medicine, 2023, 18(7):993-1007.
- 73 罗忠金, 张丽国. 肾阴虚型2型糖尿病患者的六味地黄丸加减治疗效果及对血糖的影响[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(4):1-4, 12.
- Luo Z J, Zhang L G. Effect of addition and reduction of Liuwei Dihuang pills and its influence on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus with kidneyyin deficiency[J]. Diabetes New World, 2024, 27(4):1-4, 12.
- 74 陈岩. 六味地黄丸及衍生方的临床应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(6):145.
- 75 Lu X, Xie Q X, Pan X H, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):262.
- 76 Han W P, Li C. Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(15):6557-6558.
- 77 Dai B, Wu Q X, Zeng C X, et al. The effect of Liuwei Dihuang decoction on PI3K/Akt signaling pathway in liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats with insulin resistance[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 192:382-389.
- 78 Pu R, Geng X N, Yu F, et al. Liuwei Dihuang pills enhance the effect of Western medicine in treating type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(10): 783-791.
- 79 Li G Z, Zhang D M. Research progress on the correlation between islet amyloid peptides and type 2 diabetes mellitus[J]. Open Med (Wars), 2025, 20(1):20241124.
- 80 章娟娟, 庄礼兴, 章娜娜. 针刺联合六味地黄丸治疗糖尿病前期疗效研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(12):1804-1807, 1812.
- Zhang J J, Zhuang L X, Zhang N N. Clinical efficacy analysis of acupuncture combined with Liuwei Dihuang pill on early diabetes mellitus[J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 44(12):1804-1807, 1812.
- 81 Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders[J]. Nature, 2006, 444(7121):860-867.
- 82 王菲菲, 杨宇峰. 基于“燥热拂郁”理论探讨糖尿病肾病病机[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(5):134-136.

- Wang F F, Yang Y F. Discussion on the pathogenesis of diabetic nephropathy based on the theory of "Dampness and Heat and Depression" [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2025, 39(5):134-136.
- 83 Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 105(2):141-150.
- 84 张佳琪,唐仕欢,李德凤,等. 基于整合药理学平台的六味地黄丸治疗糖尿病的分子机制研究[J]. 复杂系统与复杂性科学, 2018, 15(1): 24-30.
- Zhang J Q, Tang S H, Li D F, et al. On the molecular mechanism of Liuweidihuang Pills in the treatment of diabetes based on integrated pharmacology[J]. Complex Systems and Complexity Science, 2018, 15(1):24-30.
- 85 牛正华,匡亚威,田春元. 从中医角度透析糖尿病(系列九篇)2型糖尿病解码之: 寻根[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(18):196-198.
- Niu Z H, Kuang Y W, Tian C Y. Dialysis of diabetes from the perspective of traditional Chinese medicine (series nine) type II diabetes decoding: root search[J]. Diabetes New World, 2018, 21(18): 196-198.
- 86 Ochieng J M, Crist J D. Social determinants of health and health care delivery: African American women's T2DM self-management[J]. Clin Nurs Res, 2021, 30(3):263-272.
- 87 李艳,翁思颖. 益气化浊汤经 PI3K/Akt 通路减轻氧化应激治疗 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗[J]. 天津中医药, 2024, 41(10):1335-1341.
- Li Y, Weng S Y. Yiqi Huazhuo Decoction alleviates oxidative stress through PI3K/Akt pathway to treat insulin resistance in T2DM rats[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 41(10):1335-1341.
- 88 赵超,齐保险,李哲,等. 紫杉素调控 PI3K/AKT/mTOR 通路对糖尿病模型大鼠氧化应激和胰岛功能的机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(17):3151-3157.
- Zhao C, Qi B X, Li Z, et al. Effect of Taxifolin on oxidative stress and Pancreatic Islet function in diabetes model rats by regulating PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2024, 22(17):3151-3157.
- 89 Zhao Y, An X F, Liu J S, et al. The improvement of oxidative stress by two proprietary herbal medicines in type 2 diabetes[J]. Complement Ther Med, 2018, 40:120-125.
- 90 Yang X X, Ding W W, Chen Z Y, et al. The role of autophagy in insulin resistance and glucolipid metabolism and potential use of autophagy modulating natural products in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(1):e3762.
- 91 Kim K H, Lee M S. Autophagy: a key player in cellular and body metabolism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(6):322-337.
- 92 Yang J S, Lu C C, Kuo S C, et al. Autophagy and its link to type II diabetes mellitus[J]. BioMedicine, 2017, 7(2):8.
- 93 Zaidalkilani A T, Al-Kuraishy H M, Fahad E H, et al. Autophagy modulators in type 2 diabetes: a new perspective[J]. J Diabetes, 2024, 16(12):e70010.
- 94 Kciuk M, Kruczkowska W, Gałęzewska J, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: understanding the link and implications[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(22):11955.
- 95 Miao L C, Zhang X T, Zhang H L, et al. Baicalin ameliorates insulin resistance and regulates hepatic glucose metabolism *via* activating insulin signaling pathway in obese pre-diabetic mice[J]. Phytomedicine, 2024, 124:155296.
- 96 Yavari M, Kalupahana N S, Harris B N, et al. Mechanisms linking obesity, insulin resistance, and Alzheimer's disease: effects of polyphenols and omega-3 polyunsaturated fatty acids[J]. Nutrients, 2025, 17(7):1203.
- 97 Qiu Z X, Dong J J, Xue C, et al. Liuwei Dihuang Pills alleviate the polycystic ovary syndrome with improved insulin sensitivity through PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 250:111965.
- 98 Litwiniuk A, Bik W, Kalisz M, et al. Inflammasome NLRP3 potentially links obesity-associated low-grade systemic inflammation and insulin resistance with Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5603.
- 99 Bozulucay M, Andican G, Firtina S, et al. Inflammatory hypothesis as a link between Alzheimer's disease and diabetes mellitus[J]. Geriatr Gerontol Int, 2016, 16(10):1161-1166.
- 100 Granic I, Dolga A M, Nijholt I M, et al. Inflammation and NF-kappaB in Alzheimer's disease and diabetes[J]. J Alzheimers Dis, 2009, 16(4): 809-821.
- 101 Rad S K, Arya A, Karimian H, et al. Mechanism involved in insulin resistance *via* accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12:3999-4021.
- 102 Prakash Reddy V, Zhu X W, Perry G, et al. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dis, 2009, 16(4):763-774.
- 103 Perry B, Zhang J Z, Saleh T, et al. Liuwei Dihuang, a traditional Chinese herbal formula, suppresses chronic inflammation and oxidative stress in obese rats[J]. J Integr Med, 2014, 12(5):447-454.
- 104 Carvalho C, Santos M S, Oliveira C R, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes-related alterations in brain mitochondria, autophagy and synaptic markers[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(8):1665-1675.
- 105 Caberlotto L, Nguyen T P, Lauria M, et al. Cross-disease analysis of Alzheimer's disease and type-2 Diabetes highlights the role of autophagy in the pathophysiology of two highly comorbid diseases[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):3965.
- 106 Son S M, Song H, Byun J, et al. Accumulation of autophagosomes contributes to enhanced amyloidogenic APP processing under insulin-resistant conditions[J]. Autophagy, 2012, 8(12):1842-1844.
- 107 Zhao X, Bie L Y, Pang D R, et al. The role of autophagy in the treatment of type II diabetes and its complications: a review[J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2023, 14:1228045.
- 108 Tian R M, Liu X F, Jing L J, et al. Huang-Lian-Jie-Du decoction attenuates cognitive dysfunction of rats with type 2 diabetes by regulating autophagy and NLRP3 inflammasome activation[J]. J

- Ethnopharmacol, 2022, 292:115196.
- 109 Zhu F P, Li W P, Wang L H, et al. Study on the treatment of postmenopausal osteoporosis with quercetin in Liuwei Dihuang Pill based on network pharmacology[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1):21.
- 110 Janson J, Laedtke T, Parisi J E, et al. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease[J]. Diabetes, 2004, 53(2):474–481.
- 111 Xu W J, Liu J H, Ma D L, et al. Capsaicin reduces Alzheimer-associated tau changes in the hippocampus of type 2 diabetes rats[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172477.
- 112 Yoon J H, Hwang J, Son S U, et al. How can insulin resistance cause Alzheimer's disease?[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4):3506.
- 113 Nam Y, Joo B, Lee J Y, et al. ALWPs improve cognitive function and regulate a β plaque and tau hyperphosphorylation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12:192.

Based on the Theory of Treating Different Diseases with the Same Therapy, This Paper Analyzes the Modern Scientific Connotations of Liuwei Dihuang Pills in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease and Diabetes

LYU Yilin^{1,3,4}, GAO Weiping^{2,4}, CHANG Xixi^{1,3,4}, WANG Pan^{1,3,4}, SU Yunfang^{1,3,4},
ZHANG Zhenqiang^{1,3,4}, SONG Junying^{1,3,4}

(1. Academy of Chinese Medical Science, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China ;
2. School of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China ;3. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Zhengzhou 450046, China ;4. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: An increasing number of studies have shown that there is a close relationship between Alzheimer's disease (AD) and diabetes mellitus (DM). Traditional Chinese medicine holds that “kidney yin deficiency” is the common pathogenesis of these two diseases, while modern medicine believes that their pathogenesis involves abnormal aggregation of amyloid proteins, insulin deficiency and resistance, inflammatory response, oxidative stress, and autophagy, among others. The well-known traditional Chinese medicine formula Liuwei Dihuang Pills plays a significant role in the treatment of these two diseases with the same therapeutic approach. Therefore, this article will explore the connection between Liuwei Dihuang Pills and the treatment of AD and DM from different aspects; analyze the common etiology and pathogenesis of AD and DM, and explain the mechanism of prevention and treatment of Liuwei Dihuang Pills, with the aim of providing new ideas and methods for the integrated traditional and Western medicine prevention and treatment of AD and DM in the future.

Keywords: Treating different diseases with the same therapy, Liuwei Dihuang Pills, Alzheimer's disease, Diabetes

(责任编辑：刘玥辰)