

黄水病经典方通过“代谢-免疫-中枢神经系统”网络改善阿尔茨海默病认知障碍的研究进展

何黎黎, 更藏加, 田生乾, 胡明慧, 徐 亚, 韩宇欣, 顾 健*

西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

摘 要: 由于人口老龄化的进展, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病率呈上升趋势, 认知障碍是其主要症状, 但其发病机制尚不明确。最新的研究证实, AD 的发病与代谢紊乱及免疫应激有密切联系, 是一种涉及“代谢-免疫-中枢神经系统”网络的全身系统性疾病。骨髓来源的先天免疫细胞巨噬细胞处于代谢-免疫-中枢神经系统的交叉点。藏医“整体观”对于全身系统性疾病的多靶点调控治疗更具优势。藏医理论中, 黄水病的产生与饮食摄入及代谢紊乱关系密切, 这与现代医学中糖尿病-免疫系统疾病相关联的发病机制吻合, 因此黄水病经典治疗方在 AD 所致的认知障碍治疗中有潜在的应用价值。通过对 AD “代谢-免疫-中枢神经系统”发病机制、藏医中黄水病理理论的关系, 及经典黄水病治疗方在临床实践及实验研究中对认知障碍、神经系统保护方面的疗效及机制研究进行综述, 为该类药物防治认知障碍的特色作用机制阐释与新药二次开发提供理论参考与科学依据。

关键词: 认知障碍; 免疫代谢; 中枢神经系统; 藏医药; 黄水病; 阿尔茨海默病; 巨噬细胞; 五根散; 如意珍宝丸

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)19-6789-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.031

Research progress on utilization of classic formulas for “Huang-Shui” disease to treat cognitive impairment in Alzheimer's disease via “metabolism-immune-central nervous system” axis

HE Lili, GENG Zangjia, TIAN Shengqian, HU Minghui, XU Ya, HAN Yuxin, GU Jian

College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

Abstract: The prevalence of Alzheimer's disease (AD) is increasing as the population ages, with cognitive dysfunction being the primary symptom, but the pathogenesis remains uncertain. Recent research has demonstrated that the beginning of AD is closely related to metabolic irregularities and immunological stress, and that it is a systemic disease involving the “metabolism-immune-central nervous system” network. Macrophages, which are generated in bone marrow, are at the crosslink of metabolism, immunity, and the central nervous system. The “holistic view” of Tibetan medicine is preferable for multi-target management and systemic illness treatment. According to Tibetan medicine theory, “Huang-Shui” disease is a strong connection with nutrition consumption and digestion disorders, which is similar with the pathophysiology of diabetes associated with immune system diseases in modern medicine. Therefore, the traditional therapy of “Huang-Shui” disease has potential applicability in the treatment of AD cognitive disorder. This paper reviewed the AD's pathogenesis involving “metabolism-immune-central nervous system” and its relationship to Tibetan medicine's theory of “Huang-Shui” disease, as well as efficacy and mechanism studies of classical “Huang-Shui” prescriptions on cognitive impairment and nervous system protection in clinical practices and experiments, to provide a theoretical reference and scientific basis for future development.

Key words: cognitive disorder; immune metabolism; central nervous system; Tibetan medicine; “Huang-Shui” disease; Alzheimer's disease; macrophage; Wu-Gen Powder; Ruyi Zhenbao Pills

收稿日期: 2024-04-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174083); 四川省科技厅青年科学基金项目 (2022NSFSC1437); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (2021MS121); 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金项目 (ZYN2022040); 西南民族大学青藏高原研究科技创新团队项目 (2024CXTD16)

作者简介: 何黎黎, 副教授, 硕士生导师, 从事中药及民族药创新药物研究与开发。E-mail: lilihes@163.com

***通信作者:** 顾 健, 教授, 博士生导师, 从事中药及民族药创新药物研究与开发。E-mail: gujiancd@163.com

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 又称老年痴呆, 是一种进行性、不可逆的神经退行性疾病。其临床特征是认知功能进行性下降和记忆力减退^[1]。目前, 尚无有效的治疗方法来遏制 AD 的发病或减缓 AD 的进展^[2]。随着人口老龄化进程的加快, AD 的发病率呈上升趋势, 已成为继心脑血管疾病和肿瘤的第 3 大危及人类生命健康的疾病^[3-7]。AD 发病机制尚不明确, 目前公认的 AD 发病机制假说有 tau 蛋白过度磷酸化假说^[8]、 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 级联假说^[9]、基因假说^[10]和神经炎症反应假说^[11]等。目前 5 种 AD 的对证治疗药物已被美国食品药品监督管理局已批准, 然而临床收益却非常有限。美国国内卫生研究院全球临床试验网站 (ClinicalTrials) 登记的临床试验统计显示, 有近 100 种 AD 治疗药物正处于临床研究阶段, 包括针对 tau 蛋白积累假说的药物 tau 蛋白过度磷酸化抑制剂、tau 蛋白聚集抑制剂和 tau 蛋白分解促进剂等; 针对氧化应激假说的抗氧化药物如白藜芦醇、银杏叶提取物和辅酶 Q10 等; 针对基因突变假说的药物 CERE-110 等。总体而言, 这些疗法尚不能延迟认知障碍发作或阻止认知障碍的出现; 因此, 亟待研究预防、延缓甚至逆转认知障碍的治疗药物或新的策略。

大量证据表明, AD 不是仅局限于脑内的病变, 而是一种涉及外周免疫系统的疾病, 且与代谢紊乱有密切联系, 是代谢-免疫-中枢神经系统共同参与的全身系统性疾病。因此, 仅针对脑内病变的认知障碍治疗药物有较大的局限性。在代谢-免疫-中枢神经系统作用中, 免疫系统是连接代谢与中枢神经系统功能的关键, 因此针对免疫系统调节的药物有潜在的 AD 所致的认知障碍的治疗前景。

相较于西医理论, 藏医“整体观”对于全身系统性疾病的多靶点调控治疗更具优势, 有望挖掘出具有 AD 临床治疗作用的潜在药物。藏医理论中, 有“黄水”为万病之源的说法, 黄水病发病与藏医三因“隆、赤巴、培根”的失衡有关。藏医对黄水病的论述肇启于《四部医典》, 黄水病临床症状表现繁多, 主要表现为现代医学中的特应性皮炎等皮肤病, 类风湿性关节炎、风湿性关节炎等关节病。从现代医学角度, 这些疾病致病机制大多为免疫系统功能的紊乱。因此, 藏医黄水病治疗方剂有潜在的免疫调节作用。

本文基于对代谢-免疫-中枢神经系统网络作用

的分析, 研究了藏医理论中黄水病与 AD、代谢功能紊乱间的关系, 总结了在临床实践及试验研究中运用藏医药传统经典黄水病方治疗中枢神经系统疾病及神经保护作用的研究现状。

1 AD 的发病机制

1.1 AD 糖代谢紊乱系统性疾病学说与中医糖代谢紊乱合并认知障碍的联系

国内外多项队列研究认为糖代谢紊乱与认知功能减退具有因果联系, 2005 年首次阐明了散发性老年性痴呆作为 3 型糖尿病 (type 3 diabetes mellitus, T3DM) 的新观点^[12-14]。新近研究表明糖尿病和散发性老年性痴呆的共同病理机制是代谢紊乱, 进而造成认知功能障碍。在 AD 患者中, 多伴有全身性线粒体功能障碍的发生, 其表现多为线粒体通透性的增强, 及钙调节能力的减低。而这一功能的障碍可导致三羧酸循环的障碍, 进而导致糖代谢障碍的进一步恶化^[15-16]。

中医理论也有对糖代谢紊乱合并认知障碍的记载。金·李杲《兰室秘藏》曾记载: “消渴病, 四肢萎弱, 前阴如冰, 喜怒健忘”, 北宋《圣济总录》记载: “消渴日久, 健忘怔忡”。岳仁宗等^[17]提出消渴呆病的病理机制是以脑为轴心的“胰(脾)-脑-肾轴”学说, 认为肾气虚, 气不生精, 肾精匮乏, 髓海失充, 元神失养, 肾气日衰, 温煦推动无力, 水液精津不能蒸腾气化, 则脑髓空虚, 神机失用。

1.2 代谢性炎症是 AD 所致认知障碍发病的重要机制

研究表明, 免疫反应在 AD 发病机制中具有重要作用, 因此现在 AD 被认为是一种慢性自身免疫性疾病^[18], 与 AD 发生发展密切相关的 A β , 实际上是人体为了应对生理上的免疫刺激而合成的, 并将其作为早期反应免疫肽进行释放。这将引发一种先天性免疫级联反应, 而寡聚 A β 在其中发挥免疫调节作用^[18]。

由糖代谢紊乱所触发的炎症反应是 AD 的发病的重要机制, 其主要是通过糖代谢紊乱激活先天免疫系统 (包括中枢神经系统驻留的小胶质细胞和外周单核巨噬细胞), 产生对中枢神经系统的影响^[19-20]。Pan 等^[21]研究证实小胶质细胞等先天免疫细胞的糖酵解过度激活, 导致代谢产物乳酸在细胞内累积, 促使组蛋白乳酸化修饰异常升高, 而升高的组蛋白乳酸化修饰促进糖酵解相关基因转录激活, 进一步恶化免疫细胞的糖代谢紊乱状况, 致使

稳态失衡及神经炎症发生,促进 AD 的发生发展。Minhas 等^[22]证实巨噬细胞代谢失衡是大脑衰老所致认识障碍的关键,通过调控巨噬细胞前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 炎性信号通路逆转衰老巨噬细胞糖代谢。PGE₂ 可以通过 PGE₂/PGE₂ 受体 (PGE₂ receptor, EP2) 信号通路抑制免疫细胞的糖酵解产酸率及线粒体耗氧量影响其能量代谢。该信号通路的激活,可导致蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β /糖原合成酶 1 信号通路的激活,进而将葡萄糖转变为糖原,从而抑制细胞葡萄糖通量及三磷酸腺苷产生^[22-23],同时,因为代谢异常可能导致缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 通路的激活,使白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 等的释放量增高。PGE₂/EP2 的激活还可能通过环磷酸腺苷信号通路影响线粒体膜电位,从而进一步损伤细胞能量代谢功能,进而引起其功能异常,转变成促炎性 M₁ 表型,对免疫炎症的发生和发展具有重要作用^[22]。通过对该通路的调控,可以改善衰老及 AD 引起的认知障碍。

1.3 外周巨噬细胞是影响 AD 发生的关键

AD 被认为是局限于脑内的病变。但多项研究表明,AD 是一种涉及外周免疫系统的全身系统性疾病^[24-29]。国外多中心研究调查了 4 万个人类基因组数据,发现髓系先天免疫细胞 (包括中枢神经系统驻留的小胶质细胞和外周单核巨噬细胞) 对 AD 发病具有重要作用^[30]。外周单核/巨噬细胞的过度激活可以直接引起认知和学习记忆障碍^[31]。巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分,在炎症和宿主防御中发挥核心作用,并可通过释放多种细胞因子激活获得性免疫反应,参与炎症反应,维持内环境稳态^[32]。在病理条件下,由于血脑屏障的破坏,出现免疫外周-中枢交互作用,外周巨噬细胞会浸润到中枢神经系统,并在中枢神经系统免疫级联反应中发挥重要作用,可以直接影响 A β 的沉积和清除进程^[24]。其次,脑内小胶质细胞和外周巨噬细胞同属髓系先天免疫细胞,外周巨噬细胞可通过 Toll 样受体途径及主要组织相容性复合体-限制性途径影响小胶质细胞的极化状态,参与脑内炎症损伤或保护作用,影响脑内 A β 的清除能力,进而影响 AD 的进展^[33-37]。

因此,外周巨噬细胞可通过直接浸润、激活小胶质细胞参与脑内免疫反应,在 AD 的发病机制中发挥重要作用。

1.4 巨噬细胞参与调节体内糖代谢是糖尿病发生的主要介质

研究证实,巨噬细胞是 T2DM 胰岛素抵抗的主要介质^[38]。肥胖状态、高脂饮食所诱导的肠道菌群改变、肠黏膜屏障受损时均可以激活肝脏固有巨噬细胞,并使其向 M₁ 型极化,同时招募血液中的单核/巨噬细胞进行补充,活化后的肝脏固有巨噬细胞可激活下游糖代谢相关通路,最终抑制肝糖原的生成,促进肝脏葡萄糖的产生,在调节葡萄糖稳态方面具有直接作用^[39]。另外,过度激活的巨噬细胞,可在胰岛浸润并导致胰岛 β 细胞功能紊乱及凋亡,导致 T2DM 的发生发展^[40]。因此,巨噬细胞活化状态在 T2DM 的发生发展中起重要作用,被认为是 T2DM 治疗的一个重要靶点^[41]。

另一方面,糖代谢异常可改变巨噬细胞促炎 M₁ 型和抗炎 M₂ 型之间的平衡,在糖代谢紊乱的个体中,单核细胞趋化蛋白-1 与脊髓趋化因子受体 2 结合,引起巨噬细胞迁移并募集,刺激巨噬细胞增殖^[40],且由 M₂ 型转变为 M₁ 型,产生炎症介质以诱导炎症程序,形成代谢性炎症的恶性循环。

综上,巨噬细胞的极化状态受到糖代谢的影响,不同极化状态的巨噬细胞又影响 AD 和糖尿病的发生发展,在糖尿病和 AD 的发病机制中,均有重要作用,是连接糖代谢紊乱-AD 的交叉点 (图 1),研究巨噬细胞介导“代谢-免疫-脑”网络的功能,从代谢-免疫学方向入手研究对外周巨噬细胞功能的调控手段,可能是治疗 AD 的新的方向和策略。

2 藏医对 AD 所致认知障碍的认识及治疗

藏族医药学是我国及世界传统医学宝库的重要组成部分。藏医“三因观”认为,机体的整体性是由“隆、赤巴、培根”三大因素共同构成。“三大因素”不仅是构成人体的重要能量物质,也是引发疾病的 3 种因素。它们在体内相互依存、相互作用、相互制约,共同维持着人体正常的生理机能。但如果 3 种因素偏盛偏衰、相互对抗而失去平衡和协调,将引起机体发生病理变化,从而引发各类疾病,此为各种疾病发病的根源^[42-45]。相较于西医理论,藏医“整体观”对于 AD 这样的全身系统性疾病的多靶点调控治疗更具优势,有望挖掘出具有 AD 临床治疗作用的潜在药物。

AD 藏文病为“昏露”^[46]。藏医认为“昏露”属于“健忘症”范畴,是神经疾病“杰泄症”之一,是 3 大基因中的“隆”紊乱引起,其是以健忘症状

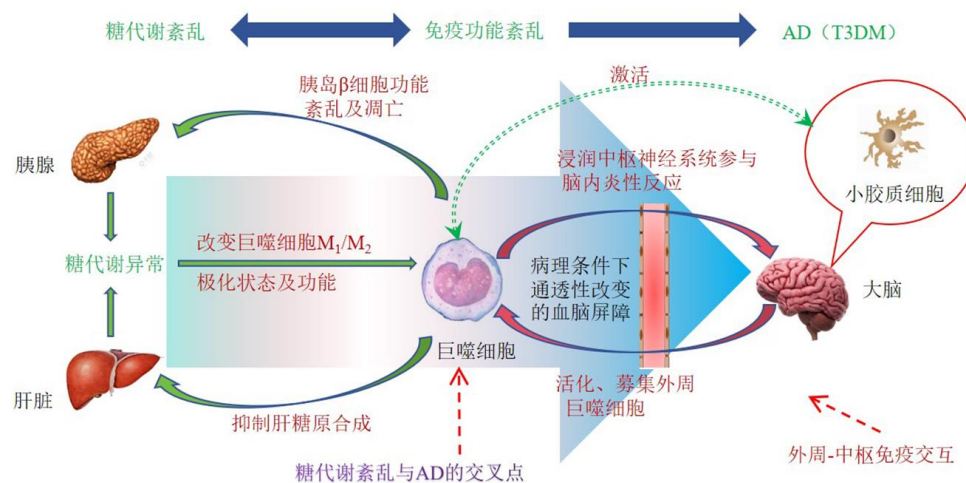


图 1 AD 和巨噬细胞及糖代谢的联系

Fig. 1 Association of AD with macrophages and glucose metabolism

为主的老年性疾病，是由 5 种“隆”中的“紧久隆”紊乱引起^[46]。《实用红卷》《帝玛尔实践纪要》等藏医古籍文献中，均记载了“紧久隆”的病证，记忆衰退是其主要症状^[46]。

藏医对“隆”病的主要治疗方法是调节“隆”的平衡，并兼顾调节“赤巴”“培根”，促进三因素恢复平衡^[47]。治疗“隆”病的药物配方包括以药物配方的酥油补王丸、肉豆蔻、大蒜、诃子、毛诃子、余甘子为主配方的补药、黄精、天门冬、棱子芹、喜马拉雅紫茉莉、茨黎为主配方的补王药物等^[47]。临床上使用藏药七十味珍珠丸、如意珍宝丸等珍宝类复方制剂治疗 AD，观察到良好疗效^[48]，而由藏药 5 大根药组成的“五根散”也观察到了很好的治疗认知障碍的实验效果^[49-53]。

3 藏药黄水病经典方在免疫调节及治疗认知障碍中的潜在价值

3.1 黄水病与免疫系统紊乱的关系

黄水病是藏医特有的病证术语，据《四部医典》所载，藏医学疾病分“八支十五会”，其中黄水病归属于全身疾病支的零杂疾病类^[44]。藏医理论认为，黄水是机体的组成物质之一，是由人体三胃火消化、分解、吸收饮食精微所化，共有四捧量，其是饮食入胃，经过“隆”“赤巴”“培根”消化、分解、吸收，其精华化生为血，血之糟粕归于胆腑，成为胆汁，胆之精华又化为黄水^[44]。若黄水偏盛或者偏衰竭，则产生黄水病。藏医《四部医典》秘诀部记载：“饮食精华产生了血液，血液的浊物产生了胆汁，胆汁的精华产生了黄水，分布于肉骨脏腑内外各处。”黄水为病，在皮肤可出现过敏性紫癜、湿疹、荨麻

疹、牛皮癣、脓疱疮、过敏性皮肤皮炎等；在关节可出现风湿性关节炎；在内脏可引起内脏积黄水、内脏脓疡等症状^[54-55]。从现代医学角度，这些疾病致病机制大多为免疫系统功能的紊乱所致的炎症反应^[56]。藏医理论认为黄水病与代谢紊乱关系密切，常由油脂纳入过多引起^[54-55]，这与现代医学中，糖尿病-免疫系统疾病相关联的发病机制吻合。

从中医理论来看，黄水病略同于中医之湿热。中医理论认为湿性重浊黏腻，加之热邪煎熬津液，耗气伤血，使病邪及病理产物胶着难祛，提示湿热可能与难以自行缓解的慢性炎症状态有关，慢性炎症状态可能是湿热证的内涵特征，湿热证患者往往伴随炎症改变^[55,57-58]。基于中医学的湿热与现代医学的免疫应激引起的炎症有相似之处，湿热蕴结成毒可能是持续性炎症最后转化为脏器病变的关键因素。现代医学研究证实，湿热证的病因病机与免疫学中的分子调控机制密切相关^[59]。

3.2 黄水病与巨噬细胞的关系密切，黄水病方用于巨噬细胞调节有潜在价值

藏医理论认为黄水病常由饮食失调引起^[54-55]，而糖脂代谢紊乱是机体长期饮食失调后最易出现的病理状态，巨噬细胞又是介导糖脂代谢紊乱的关键细胞^[39,41]。同时黄水与巨噬细胞功能紊乱引起的免疫障碍疾病在组成、病理特性、治疗方法等也存在相似性。从藏医角度来看，“白黄水病”常与“培根”“隆”合并生发^[54]；这就和“隆”紊乱疾病“昏露”（AD）与免疫系统紊乱并发的特性契合。藏医认为黄水“分布于肉骨脏腑内外各处”^[44]，而巨噬细胞合成分泌多种细胞黏附因子，几乎参与人类所有的

疾病,黄水和巨噬细胞都可作为临床多种疾病的治疗靶点,体现了藏医的异病同治。另一方面,黄水由脏腑运化功能失常,致使生理状态下的运化失常转变成病理状态下的“黄水病”,这转化在某种程度上也契合组织常驻巨噬细胞的极化转化。

因此,将临床用于黄水病治疗的经典方用于巨噬细胞调节,作为切入点治疗“黄水”合并“隆”紊乱发生的免疫-中枢系统疾病,在理论上可行。

3.3 藏医黄水病经典方在中枢神经系统保护和认知障碍改善方面的作用

对于黄水病的治疗,传统藏医在理论及临床实践中总结,除了从饮食起居方面调养外,常用治疗药物包括五根散^[60-61]、二十五味驴血丸、如意珍宝丸、十味乳香丸、十五味乳鹏丸、十八味欧曲丸、二十九味能消散、二十五味儿茶丸、二十五味鹿角丸、十八味党参丸、月光字鹏丸等^[56]。在临床实践及实验研究中还发现,以上藏药方剂中的五根散和如意珍宝丸在中枢神经系统保护和认知障碍改善方面有显著疗效。

3.3.1 五根散对代谢-免疫-中枢神经系统的调节作用 “五根散”配方源自《四部医典》,藏药名为“杂哇阿巴”,最早来源于印度阿育吠陀经典《八支精要集》的“五大根”^[61]。是由喜马拉雅紫茉莉、西藏棱子芹、天冬、蒺藜、黄精 5 味药^[62]制成的一种复方藏药制剂,是治疗黄水病的经典验方^[60-61]。

现代药理学研究发现,五根散组方中的主要药材喜马拉雅紫茉莉^[63]、蒺藜^[64]、天冬^[65]有改善糖代谢、降低血糖的作用。

在免疫系统调节方面,蒺藜中的蒺藜总皂苷可显著降低 TNF- α 浓度,抑制 IL-6 炎症因子,促进转化生长因子的释放^[66],黄精可增强巨噬细胞的功能,促进免疫器官的发育和淋巴细胞增殖及调节免疫抑制小鼠的血清细胞因子水平^[67],天冬总皂苷可作用于人外周血淋巴细胞,刺激免疫细胞增殖,增加免疫球蛋白 G 和 IL-12 分泌,抑制 IL-6 产生,调节辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)/Th2 细胞因子平衡,从而产生免疫调节作用^[68]。

大量药理学或临床研究^[49-53]均发现五根散在治疗脑损伤、认知障碍等脑部疾病治疗及神经保护方面有独特的疗效:显著提高和修复学习记忆功能;调节神经递质代谢紊乱;清除脑损伤后产生的氧自由基;逆转受损伤的神经元的超微结构的病变;抑制脑血管内皮素合成,抑制内皮素引起进一步脑内

损伤。

3.3.2 如意珍宝丸对代谢-免疫-中枢神经系统的调节作用 如意珍宝丸始载于《盘德琼乃》^[69],由珍珠母、石灰华、沉香、余甘子、诃子、红花、短穗兔耳草等 30 种药物组成^[70],具有清热、醒脑开窍、舒筋通络、干黄水的功效,主要用于治疗陈旧热证、瘟疫、四肢麻木、白脉病、瘫痪、口眼歪斜、神志不清、痹证、痛风、肢体强直和关节不利等,是治疗白脉病常用代表性方剂。“白脉”始载于《四部医典》,其从脑中发出,通过脊椎分布于人体,“隆”从白脉中通行,并通过白脉执行肢体的活动功能。从现代生理学角度来看,白脉泛指神经系统,结合现代医学临床观察,白脉病症状与神经病变症状相似^[71]。

现代临床研究表明如意珍宝丸对脑血管系统疾病和神经系统疾病治疗有显著效果,是藏医治疗神经性疾病的常用方剂^[72-75]。此外,多杰拉旦等^[76]发现,如意珍宝丸给药 180 d 后,大鼠血糖较对照组有所降低。孙春全^[77]进行的临床试验研究显示,如意珍宝丸可能通过调控人类白细胞抗原、IL-8、内膜内皮细胞激酶基因的差异表达,调控与类风湿性关节炎相关的炎症、免疫等机制。说明如意珍宝丸对于代谢-免疫-中枢神经系统均有调节作用。

4 结语与展望

免疫代谢研究发现,外周免疫反应在控制新陈代谢中起关键作用,将新陈代谢与脑内免疫细胞小胶质细胞联系起来,共同调节大脑神经炎症^[78]。在神经炎症条件下,小胶质细胞经历代谢重编程,这种代谢重编程是造成脑内病理性免疫应激的必要步骤,导致细胞因子在大脑中的释放^[78],是神经退行性疾病的关键因素,也其所致认知障碍的发病的关键环节。“代谢-免疫-中枢神经系统”多器官参与的全身系统性反应,是神经退行性疾病所致认知障碍的重要发病机制。现有 AD 等认知障碍治疗药物大多局限于脑内局部病变的治疗,忽略了系统性整体治疗的作用。且将治疗药物跨血脑屏障递送至脑内难度较大,而对外周免疫-代谢系统的调节相对较易实现,通过免疫细胞的外周-中枢交互作用可以对认知障碍脑内病理性免疫反应及病变进行有效调节。

藏医理论中,黄水病与免疫系统功能紊乱的关系密切,其临床表现的过敏性皮肤皮炎,风湿性关节炎,内脏积黄水、内脏脓疡等病状与现代医学中的免疫系统疾病契合。藏医认为黄水病常由饮食失调引起的特性也与现代医学中糖脂代谢紊乱所致免

疫细胞功能紊乱的相互关系吻合。因此,在临床实践中和实验研究中发现,五根散、如意珍宝丸等藏药中经典黄水病方剂对认知障碍、神经系统保护方面有独特的疗效,相关药理研究亦提示该类药物可能通过抗氧化、减轻炎症细胞聚集及抑制神经细胞凋亡等发挥治疗中枢神经系统疾病功能。提示后续应进一步挖掘藏药方剂中对免疫系统有调节作用的方剂,构建传统藏医药对代谢-免疫-中枢神经系统的整体认识及辨证用药规律。为该类特色民族药物的临床有效应用和创新转化开发提供研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 索宗武,魏凯欣,徐依,等.天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展[J].中草药,2023,54(7):2284-2300.
- [2] Tatulian S A. Challenges and hopes for Alzheimer's disease[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(4): 1027-1043.
- [3] Masters C L, Bateman R, Blennow K, et al. Alzheimer's disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15056.
- [4] Naseri N N, Wang H, Guo J, et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 705: 183-194.
- [5] 任可乐,孟祥龙,祁晓鸣,等.基于“肾脑相关”的龟龄集对阿尔茨海默病模型大鼠的作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2022,37(1):1-10.
- [6] Bhardwaj S, Kesari K K, Rachamalla M, et al. CRISPR/Cas9 gene editing: New hope for Alzheimer's disease therapeutics[J]. *J Adv Res*, 2022, 40: 207-221.
- [7] Kwon H S, Koh S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [8] Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: Towards implementation in clinical practice and trials[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(8): 726-734.
- [9] Ashrafian H, Zadeh E H, Khan R H. Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167: 382-394.
- [10] Lai Y X, Lin P Q, Lin F, et al. Identification of immune microenvironment subtypes and signature genes for Alzheimer's disease diagnosis and risk prediction based on explainable machine learning[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1046410.
- [11] Oberstein T J, Spitzer P, Klafki H W, et al. Astrocytes and microglia but not neurons preferentially generate N-terminally truncated A β peptides[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 73: 24-35.
- [12] Steen E, Terry B M, Rivera E J, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease: Is this type 3 diabetes? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2005, 7(1): 63-80.
- [13] Nguyen T T, Ta Q T H, Nguyen T K O, et al. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3165.
- [14] Candasamy M, Mohamed Elhassan S A, Kumar Bhattamisra S, et al. Type 3 diabetes (Alzheimer's disease): New insight for promising therapeutic avenues[J]. *Panminerva Med*, 2020, 62(3): 155-163.
- [15] Iadecola C. Sugar and Alzheimer's disease: A bittersweet truth[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 477-478.
- [16] Janoutová J, Machaczka O, Zatloukalová A, et al. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2022, 30(3): 139-143.
- [17] 岳仁宋,张发荣,龚光明.糖尿病性认知功能障碍中医认识新视角:“胰(脾)-脑-肾轴”消渴呆病病机学说的建立[J].四川中医,2009,27(1):28-29.
- [18] Weaver D F. Alzheimer's disease as an innate autoimmune disease (AD²): A new molecular paradigm[J]. *Alzheimers Dement*, 2022: 19(3):1086-1098.
- [19] Leng F D, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172.
- [20] Wolf S A, Boddeke H W G M, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 619-643.
- [21] Pan R Y, He L, Zhang J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-648.
- [22] Minhas P S, Latif-Hernandez A, McReynolds M R, et al. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing[J]. *Nature*, 2021, 590(7844): 122-128.
- [23] Huang Y, Li R Y, Hu R, et al. PEG₂-induced pyroptosis regulates the expression of HMGB1 and promotes hEM15A migration in endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11707.
- [24] Le Page A, Dupuis G, Frost E H, et al. Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 107: 59-66.
- [25] Leszek J, Barreto G E, Gąsiorowski K, et al. Inflammatory mechanisms and oxidative stress as key factors responsible for progression of neurodegeneration: Role of brain innate immune system[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*,

- 2016, 15(3): 329-336.
- [26] Blach-Olszewska Z, Zaczynska E, Gustaw-Rothenberg K, et al. The innate immunity in Alzheimer disease- relevance to pathogenesis and therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(25): 3582-3588.
- [27] Busse M, Michler E, von Hoff F, et al. Alterations in the peripheral immune system in dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(4): 1303-1313.
- [28] Festoff B W, Sajja R K, van Dreden P, et al. HMGB1 and thrombin mediate the blood-brain barrier dysfunction acting as biomarkers of neuroinflammation and progression to neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 194.
- [29] Castellani G, Schwartz M. Immunological features of non-neuronal brain cells: Implications for Alzheimer's disease immunotherapy [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(9): 794-804.
- [30] Huang K L, Marcora E, Pimenova A A, et al. A common haplotype lowers PU.1 expression in myeloid cells and delays onset of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(8): 1052-1061.
- [31] Garré J M, Silva H M, Lafaille J J, et al. CX3CR1⁺ monocytes modulate learning and learning-dependent dendritic spine remodeling via TNF- α [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 714-722.
- [32] Labzin L I, Heneka M T, Latz E. Innate immunity and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 437-449.
- [33] 李苏垚, 王玉银, 魏文悦, 等. 阿尔兹海默病的发病机制及其先天免疫性/适应性免疫研究 [J]. 山西大同大学学报, 2021, 37(6): 86-89.
- [34] Cheng J, Guo X F, Zhang T, et al. TREMs in Alzheimer's disease: Genetic and clinical investigations [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463: 88-95.
- [35] Yeh F L, Hansen D V, Sheng M. TREM2, microglia, and neurodegenerative diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(6): 512-533.
- [36] Raha A A, Henderson J W, Stott S R, et al. Neuroprotective effect of TREM-2 in aging and Alzheimer's disease model [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(1): 199-217.
- [37] Larbi A, Pawelec G, Witkowski J M, et al. Dramatic shifts in circulating CD4 but not CD8 T cell subsets in mild Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17(1): 91-103.
- [38] 周琦, 孙慧娟, 于栋华, 等. 巨噬细胞 M₁/M₂ 型极化在不同疾病中的作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11): 1502-1506.
- [39] 唐莉玲, 廖凌虹. 从巨噬细胞论治痰证 [J]. 福建中医药, 2022, 53(5): 37-40.
- [40] Appari M, Channon K M, McNeill E. Metabolic regulation of adipose tissue macrophage function in obesity and diabetes [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(3): 297-312.
- [41] 郭一帆, 陈佩杰, 肖卫华. 脂肪组织巨噬细胞作为治疗 2 型糖尿病靶点的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(10): 783-787.
- [42] 第司·桑吉嘉措. 蓝琉璃 [M]. 毛继祖, 卡洛, 毛韶玲译校. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.
- [43] 扎西东智. 简述三因学说在藏医学中的运用 [J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(4): 1-5.
- [44] 宇妥·元丹贡布. 四部医典 [M]. 马世林, 罗达尚, 毛继祖, 等译. 上海: 上海科学技术出版社, 1987.
- [45] 强巴赤烈. 中国的藏医 [M]. 北京: 中国藏学出版社, 1996.
- [46] 项措卓玛, 多杰仁青, 才让南加, 等. 浅谈藏医对老年痴呆症的认识 [J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(5): 71-73.
- [47] 白玛罗布. 传统藏医学对“隆”病的认知及诊疗特色 [J]. 中国藏学, 2012, (4): 192-194.
- [48] 罗晓敏, 丁翼, 张博宇, 等. 珍宝藏民族药复方防治中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2028-2037.
- [49] 冯慎远, 谭多盛, 王飞. 藏药改善大鼠脑缺血再灌注损伤后学习记忆障碍的实验研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2001, 20(3): 15-17.
- [50] 冯慎远, 谭多盛, 王飞. 藏药对脑缺血大鼠海马 CA3 区锥体细胞超微结构的影响 [J]. 中国兽医科技, 2001, 31(4): 31-33.
- [51] 冯慎远, 陈广迪. 藏药五根散对缺血性脑损伤大鼠新皮质与海马中内皮素含量变化的影响 [J]. 动物医学进展, 2003, 24(2): 83-84.
- [52] 陈广迪, 梁海乾. 藏药五根散对外伤性脑梗死患者智能及记忆的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(10): 82-83.
- [53] 陈广迪, 冯慎远. 藏药五根散对脑外伤后综合征患者智能、记忆力影响的临床观察 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 94-95.
- [54] 边巴次仁, 普穷次仁, 陈维武, 等. 藏医对黄水病的认识及其诊疗思路探析 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(2): 26-27.
- [55] 白玛卓嘎. 藏成药治疗黄水症临床经验 [J]. 中国民族医药杂志, 1999, 4: 20-20.
- [56] 刘紫轩, 罗婕, 德洛, 等. 基于数据挖掘的藏药三黄水类方治疗“黄水病”用药规律研究 [J]. 世界中医药, 2021, 16(15): 2228-2233.
- [57] 张光晶. 浅论藏医学《四部医典》中治湿痹的《内经》思想 [J]. 甘肃中医, 1991, (4): 42.

- [58] 张玉佩, 杨钦河, 邓远军, 等. 中焦湿热证与胃肠道微生态关系刍议 [J]. 中医杂志, 2016, 57(24): 2094-2096.
- [59] 杨星哲. 温病湿热证与免疫分子调控机制的关系管窥 [A] // 第四次全国温病学论坛暨温病学辨治思路临床拓展应用高级研修班论文集 [C]. 威海: 中华中医药学会, 2018: 10.
- [60] 詹登. 藏药“五根散”在临床中的应用 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1997, 1: 8.
- [61] 才让南加. 藏药“五大根”的临床应用规范化研究 [J]. 中医药导报, 2022, 28(11): 133-136.
- [62] 钟国跃, 宋民宪. 民族药成方制剂处方药材 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 746-747.
- [63] 吉哈利, 赛曼, 邓莉清, 等. 国产紫茉莉属药用植物研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(2): 82-86.
- [64] 李明娟, 瞿伟菁, 王熠非, 等. 蒺藜皂苷的降血糖作用 [J]. 中药材, 2002, 25(6): 420-422.
- [65] 林钰文. 中药天冬研究进展 [J]. 海峡药学, 2008, 20(6): 90-93.
- [66] 张波, 赵晓莲, 杨宇, 等. 蒺藜总皂苷对家兔动脉粥样硬化模型血清 IL-6、TGF 影响的实验研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37(5): 37.
- [67] 陶爱恩, 赵飞亚, 钱金楸, 等. 黄精属植物治疗肾精亏虚相关疾病的本草学和药理作用与药效物质研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1536-1548.
- [68] Pise M V, Rudra J A, Upadhyay A. Immunomodulatory potential of shatavarins produced from *Asparagus racemosus* tissue cultures [J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2015, 6(2): 415-420.
- [69] 占堆, 赵军宁. 藏医成方制剂现代研究与临床应用 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2009: 546-560.
- [70] 许宗仁, 包旭宏, 田其健. 如意珍宝丸 (片) 的研究综述 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(13): 106-109.
- [71] 卓玛措, 顿珠, 格知加, 等. 复方如意珍宝丸之方解及功效研究 [J]. 中成药, 2023, 45(3): 915-918.
- [72] 许宗仁, 包旭宏, 朱建英. 藏药黄葵子的研究进展 [J]. 西部中医药, 2021, 34(6): 150-153.
- [73] 张燕楠, 李海. 奥拉西坦联合如意珍宝丸治疗血管性痴呆的效果 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(6): 910-912.
- [74] 李龙梅, 郑丽娟, 祝日荣, 等. 藏医“白脉病疗法”对脑缺血再灌注大鼠 CD34、VEGF1、GAP-43 蛋白表达的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(9): 1690-1698.
- [75] 黄丽醒. 如意珍宝丸治疗脑卒中后运动及感觉功能障碍临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [76] 多杰拉旦, 红梅, 陈秋红, 等. 藏药如意珍宝丸毒理学研究 [J]. 食品与药品, 2014, 16(6): 413-416.
- [77] 孙春全. 藏药经典名方如意珍宝丸治疗膝骨关节炎的临床评价及效应机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [78] Bernier L P, York E M, MacVicar B A. Immunometabolism in the brain: How metabolism shapes microglial function [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(11): 854-869.

[责任编辑 赵慧亮]