

中医药通过脑肠轴调控“肠道菌群－神经炎症－淀粉样蛋白”轴干预阿尔茨海默病的机制研究进展

孙雨菲¹, 贾镇泽², 王艳艳^{1*}

1. 黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

DOI:10.61369/MRP.2025100041

摘要： 阿尔茨海默病（AD）是一种常见的神经退行性疾病，以淀粉样蛋白（A β ）沉积、Tau蛋白异常磷酸化及神经炎症为核心病理特征。近年研究发现，脑肠轴及其介导的“肠道菌群－神经炎症－A β ”轴在AD发生发展中起关键作用。中医药凭借“整体调节”和“多靶点干预”的优势，在调控该轴上显示出良好潜力。本文系统综述AD病理机制、脑肠轴作用及中医药通过调节肠道菌群、抑制神经炎症、干预A β 代谢等多途径防治AD的机制，为AD的中医药治疗提供理论依据与新策略。

关键词： 阿尔茨海默病；脑肠轴；肠道菌群－神经炎症－淀粉样蛋白轴；中医药干预；多靶点调控

Research Progress on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine's Intervention in Alzheimer's Disease by Regulating the "Gut microbiota - Neuroinflammation - Amyloid Protein" Axis through the Brain-Gut Axis

Sun Yufei¹, Jia Zhenze², Wang Yanyan^{1*}

1. School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040

2. The Second Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040

Abstract： Alzheimer's disease (AD) is A common neurodegenerative disorder, with amyloid protein (A β) deposition, abnormal phosphorylation of Tau protein and neuroinflammation as its core pathological features. Recent studies have found that the brain-gut axis and the "gut microbiota-neuroinflammation-A β " axis it mediates play A key role in the occurrence and development of AD. Traditional Chinese medicine, with its advantages of "holistic regulation" and "multi-target intervention", has shown great potential in regulating this axis. This article systematically reviews the pathological mechanism of AD, the role of the brain-gut axis, and the mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating AD through multiple pathways such as regulating intestinal flora, inhibiting neuroinflammation, and intervening in A β metabolism, providing theoretical basis and new strategies for the treatment of AD with traditional Chinese medicine.

Keywords： Alzheimer's disease; brain-gut axis; gut microbiota-neuroinflammation-amyloid axis; traditional Chinese medicine intervention; multi-target regulation

阿尔茨海默病（AD）是老年人常见的神经退行性疾病，临床表现为记忆衰退、认知障碍和行为异常。据统计，全球AD患者人数已超5000万，且随老龄化加剧持续增长^[1]。目前西药治疗以胆碱酯酶抑制剂为主，仅能缓解症状，无法逆转疾病进展，因此亟需开发新的治疗策略。

脑肠轴作为中枢神经系统与肠道的双向通讯桥梁，通过神经、免疫和内分泌途径参与AD的发生与发展。肠道菌群作为脑肠轴的重要组成部分，其失调可诱发神经炎症并促进淀粉样蛋白（A β ）沉积，构成“肠道菌群－神经炎症－A β ”病理轴^[2]。中医药强调“整体观念”和“辨证施治”，在调节肠道菌群、抑制炎症及保护神经方面具有独特优势。

基金项目：黑龙江中医药管理局项目（ZHY2023-003）。

作者简介：孙雨菲（2004.12-），女，在读本科生，中药学。

通讯作者：王艳艳（1982.03-），女，博士，副教授，研究方向：中药改善睡眠及抗焦虑作用机制研究。

一、阿尔茨海默病的病理机制

（一）A β 沉积

A β 由淀粉样前体蛋白（APP）酶解产生，异常聚集后形成斑块，破坏神经元结构与功能，并激活小胶质细胞引发神经炎症^[3]。

（二）Tau蛋白异常磷酸化

在 AD 病理环境中，多种激酶（如糖原合成酶激酶-3 β 等）异常激活，致使 Tau 蛋白发生过度磷酸化，失去维持微管稳定的功能，形成神经纤维缠结（NFTs），损害神经元运输系统，导致认知功能障碍^[4]。

（三）神经炎症

A β 沉积和异常 Tau 会激活小胶质细胞和星形胶质细胞，释放 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子，加剧神经元损伤与 A β 沉积，形成恶性循环^[5]。

（四）其他相关病理变化

包括线粒体能量代谢异常，导致三磷酸腺苷（ATP）生成不足，无法满足神经元高耗能的生理需求，同时还会产生大量 ROS，加剧氧化应激损伤^[6]。还有胆碱能系统功能障碍和血脑屏障破坏等，共同促进 AD 进展^[7,18]。

二、脑肠轴与阿尔茨海默病的关系

（一）脑肠轴的组成与信号通路

从神经层面看，中枢神经系统（CNS）借助迷走神经、脊髓神经等与肠道神经系统（ENS）相连，ENS 作为“肠脑”，可独立调控肠道运动、分泌等功能，同时双向传递信号。免疫层面，肠道黏膜免疫细胞与 CNS 免疫细胞相互呼应，肠道菌群激活的免疫信号可经血液循环、神经通路传入脑内。内分泌层面，肠道分泌的胃肠激素能透过血脑屏障，作用于下丘脑等脑区，调节能量代谢与神经功能^[9]。

（二）AD 患者肠道菌群的特征性改变

大量研究证实，AD 患者肠道内双歧杆菌、拟杆菌等有益菌群相对丰度明显降低，肠杆菌科及脱硫弧菌等潜在致病菌比例显著升高^[10]。例如，双歧杆菌可通过产生短链脂肪酸（SCFAs）调节免疫、提供能量，其减少会削弱肠道屏障保护与神经营养支持^[11]。

（三）肠道菌群失调影响 AD 的机制

肠道菌群失调和 AD 之间的交互作用，包括破坏肠屏障，使内毒素和代谢产物通过血脑屏障进入到中枢神经系统，引发外周免疫炎症反应，并且通过脑肠轴把这些炎症信号传送到大脑，造成小胶质细胞被过度激活，不断分泌促炎因子，加重神经炎症反应，而且推动 A β 沉积以及 Tau 蛋白异常磷酸化等病理进程的发展^[12]。另一方面，有益菌减少导致 SCFAs 合成不足，其缺乏会削弱对神经的保护作用。此外，肠道菌群可参与神经递质代谢，AD 时菌群失调使神经递质合成与代谢紊乱，影响中枢神经信号传递，干扰认知功能^[13]。

三、中医药对肠道菌群的调节作用

（一）单味中药的作用

研究表明大黄蒽醌能调控菌群结构，抑制有害菌^[14]；人参皂苷可促进短链脂肪酸菌（SCFAs）产生，为肠道屏障功能与免疫调节提供支持^[15]；黄连素抑制致病菌黏附，增强有益菌竞争优势^[16]。

（二）中药复方的整体调节

经典复方四君子汤，能显著提升脾虚模型小鼠肠道有益菌数量，改善肠道屏障^[17]；调胃承气汤可以调节肠道菌群结构并减轻肠道炎症^[18]。中药复方从整体层面优化肠道菌群组成与功能，改善菌群代谢网络，为阿尔茨海默病的肠道菌群干预，提供协同作用更强的方案。

四、中医药通过菌群调控抑制神经炎症

（一）菌群-免疫-神经炎症轴

肠道微生物属于肠道免疫调节的关键要素，它借助模式识别如 TLR4 的受体来激发免疫效应细胞，促使这些细胞分泌细胞因子，这些因子既参与到肠道局部免疫反应之中，又可经过血液循环或者迷走神经途径踏入中枢神经系统，进而激活小胶质细胞和星形胶质细胞，从而诱发神经炎症反应^[19]。神经炎症状态会借助双向调节机制来影响肠道菌群结构，造成“菌群失调-免疫激活-神经炎症”的恶性循环。

（二）中医药调节肠道菌群抑制神经炎症的分子机制

从信号转导角度看，中药复方能抑制 NF- κ B 信号通路，减少促炎因子释放，有显著的抗炎效果；从代谢产物角度来讲，中医药能够推动肠道菌群产生 SCFAs，经过血脑屏障激活 G 蛋白偶联受体，进而抑制小胶质细胞向促炎方向发展，同时抑制 HDAC，发挥抗炎作用^[20]；中医药还可调节肠道菌群色氨酸代谢通路，促进 5-羟色胺等神经递质合成，改善神经免疫微环境，这种干预方式可从分子层面有效打断“菌群-免疫-神经炎症”反馈环路的恶性循环^[21]。

（三）相关实验研究与临床证据

AD 动物实验显示健脾补肾方可提升有益菌、降低 TNF- α 、IL-6 水平^[22]；活性成分黄芩苷可抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路，有效地减轻小鼠脑部神经炎症反应，改进认知功能障碍^[23]。根据临床研究数据表明，AD 患者经过中药干预后，肠道菌群中双歧杆菌和乳杆菌的比例明显上升，血清炎症标志物水平明显降低，简易精神状态检查量表 MMSE 评分也有一定的改善，这初步说明中医药可能通过调节肠道微生态平衡来抑制神经炎症^[24]。

五、中医药对神经炎症-淀粉样蛋白轴的干预

（一）神经炎症促进 A β 沉积

炎症介质如 TNF- α 、IL-1 β ，能够激活 NF- κ B 信号通路，使淀粉样前体蛋白（APP）基因转录活性升高，促进 A β 蛋

白合成。而神经炎症会抑制小胶质细胞的吞噬能力，使得 $A\beta$ 不能被彻底清除^[25]。

（二）中医药干预途径

复方黄连解毒汤能调节小胶质细胞极化，抑制 M1 型，减少促炎因子释放并下调 β 淀粉样前体蛋白酶 (BACE1) 的表达，抑制 $A\beta$ 产生，同时促使小胶质细胞向 M2 型转化，提升清除 $A\beta$ 的能力^[26]；姜黄素等可阻断 TLR4/NF- κ B 通路，减轻神经炎症并促进 $A\beta$ 清除^[27]；中医药还通过肠道菌群调控间接抑制中枢炎症^[28]。

六、中医药综合调控“菌群-炎症- $A\beta$ ”轴

根据前文阐述的相关内容，将中医药调控 AD 病理进程的综合机制表现出来，绘制概念图（图 1）。



图 1 中医药通过脑肠轴调控“肠道菌群-神经炎症-淀粉样蛋白”轴改善 AD 机制图

中医药通过多靶点、多途径协同调控“菌群-炎症- $A\beta$ ”轴。如复方黑逍遥散可以促进益生菌、抑制致病菌^[29]；单味药小檗碱能有效抑制内毒素的产生^[30]；槲皮素促进小胶质细胞 M2，抑制 NF- κ B、MAPK 通路，降低过量表达的促炎因子^[31]；藜本内酯保护血脑屏障^[32]。中医药同时通过下调 BACE1 或增强小胶质细胞吞噬能力抑制 $A\beta$ 生成，实现轴间协同调控。中医药“内服联合外治”可增强干预效果，针灸刺激特定穴位如百会、大椎，可以提升神经营养因子水平，减轻神经炎症，促使 $A\beta$ 清除^[33]。

七、小结与展望

中医药通过脑肠轴途径干预 AD 的研究已取得一些成就，但仍存在一定的不足：机制研究多停留在宏观层面，对分子机制的解析不足，缺少针对中药活性成分和菌群代谢通路之间可能的交互作用靶点以及调控神经炎症关键节点的详细分析。临床研究存在样本量小、辨证分型标准不统一、疗效评价指标单一等问题，成果转化受限。因此未来研究应融合多组学技术，探究“肠道菌群-神经炎症- $A\beta$ 蛋白”交互的分子机理，明确中药活性成分作用靶点，构建三方调控网络模型；需开展大规模多中心随机对照试验，统一辨证标准，建立含认知功能与生物标志物检测的综合评价体系，推动中医药从传统经验医学向现代精确医学转型，为 AD 治疗提供差异化方案。

参考文献

[1] 2023 Alzheimer's disease facts and figures[J]. AlzheimersDement, 2023, 19(4): 1598–1695.

[2] Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies[J]. Signal transduction and targeted therapy, 2024, 9(1): 211.

[3] Tzavellas N P, Tsamis K I, Katsenos A P, et al. Firing Alterations of Neurons in Alzheimer's Disease: Are They Merely a Consequence of Pathogenesis or a Pivotal Component of Disease Progression?[J]. Cells, 2024, 13(5): 434.

[4] Otero-García M, Mahajani S U, Wakhloo D, et al. Molecular signatures underlying neurofibrillary tangle susceptibility in Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2022, 110(18): 2929–2948. e8.

[5] Jie F, Yang X, Yang B, et al. Stigmasterol attenuates inflammatory response of microglia via NF- κ B and NLRP3 signaling by AMPK activation[J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2022, 153: 113317.

[6] D' alessandro M C B, Kanaan S, Geller M, et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Ageing Research Reviews, 2025: 102713.

[7] Chen Z R, Huang J B, Yang S L, et al. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease[J]. Molecules, 2022, 27(6): 1816.

[8] Mehta R I, Mehta R I. The vascular-immune hypothesis of Alzheimer's disease[J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 408.

[9] Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi B S, et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease[J]. Life sciences, 2021, 264: 118627.

[10] Cammann D, Lu Y, Cummings M J, et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 5258.

[11] Liao W, Wei J, Liu C, et al. Magnesium-L-threonate treats Alzheimer's disease by modulating the microbiota-gut-brain axis[J]. Neural Regeneration Research, 2024, 19(10): 2281–2289.

[12] Bano N, Khan S, Ahamad S, et al. Microglia and gut microbiota: A double-edged sword in Alzheimer's disease[J]. Ageing Research Reviews, 2024, 101: 102515.

[13] Qu S, Yu Z, Zhou Y, et al. Gut microbiota modulates neurotransmitter and gut-brain signaling[J]. Microbiological Research, 2024, 287: 127858.

- [14] 虞夏晖. 基于药物-肠道菌群相互作用的大黄蒽醌衍抗缺血性脑损伤作用研究 [D]. 浙江中医药大学, 2019.
- [15] 郑艳艳, 傅月朦, 郭晶晶, 等. 人参皂苷、人参多糖及两者联用抗乳腺癌的作用机制 [J/OL]. 中成药, 1-11[2025-08-03].<https://link.cnki.net/urlid/31.1368>.
- [16] 陈梦婕, 刘艺敏, 周云, 等. 基于肠道菌群和代谢组学研究黄连素和黄芩配比对湿热内蕴型2型糖尿病粪菌移植小鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(05): 52-64.
- [17] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8-15.
- [18] 赵一点, 付强, 邓夏焯, 等. 基于脑-肠轴探讨调胃承气汤治疗脑缺血模型大鼠作用机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(08): 15-19.
- [19] Mou Y, Du Y, Zhou L, et al. Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging[J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 796288.
- [20] 张格, 吴民民, 朱路文. 基于胆汁酸代谢探讨中医药治疗精神疾病的研究进展 [J]. 中南药学, 2025, 23(05): 1357-1362.
- [21] 刘涛, 欧阳林旗, 陈镇, 等. 中药调控色氨酸-肠道菌群代谢治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(02): 324-331.
- [22] 张杰, 王旭, 宋晓雨, 等. 基于肠道菌群与代谢组学探讨补肾通腑方对 AD 小鼠神经炎症的影响 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(07): 1258-1266.
- [23] Song M, Zhang S, Gan Y, et al. Poria cocos Polysaccharide Reshapes Gut Microbiota to Regulate Short-Chain Fatty Acids and Alleviate Neuroinflammation-Related Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2025, 73(17): 10316-10330.
- [24] 苏明阳, 李倩倩, 梁怡, 等. 基于肠道菌群探讨中医药调控阿尔茨海默病相关信号通路研究进展 [J]. 陕西中医, 2023, 44(08): 1153-1156.
- [25] Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of disease*, 2017, 107: 41-56.
- [26] 刘晶, 陈康, 周渝顺, 等. 参芎黄连解毒汤对阿尔茨海默病模型小鼠神经元损伤和 A β 清除的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(07): 43-52.
- [27] Han Y, Chen R, Lin Q, et al. Curcumin improves memory deficits by inhibiting HMGB1 - RAGE/TLR4 - NF - κ B signalling pathway in APPswe/PS1dE9 transgenic mice hippocampus[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(18): 8947-8956.
- [28] Liu Y, Li H, Wang X, et al. Anti-Alzheimers molecular mechanism of icariin: insights from gut microbiota, metabolomics, and network pharmacology[J]. *Journal of translational medicine*, 2023, 21(1): 277.
- [29] 陈怡琴, 杨娇, 裴文丽, 等. 黑逍遥散对 APP/PS1 小鼠认知障碍及其肠道菌群的调节作用 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-18[2025-08-04].<https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250905>.
- [30] Sun C, Dong S, Chen W, et al. Berberine alleviates Alzheimer's disease by regulating the gut microenvironment, restoring the gut barrier and brain-gut axis balance[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155624.
- [31] Feng Y, Yu X, Han J. Quercetin Regulates the Polarization of Microglia through the NRF2/HO1 Pathway and Mitigates Alzheimer's Disease[J]. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 2024, 52(6): 786.
- [32] 章时杰, 许婷婷, 王奇. 藁本内酯通过调节脑微血管内皮细胞 GLUT1 改善 APP/PS1 小鼠 A β 转运 [J]. 神经药理学报, 2019, 9(04): 52.
- [33] 任德琳, 魏玉婷, 苏明莉, 朱田田, 严兴科. 针刺调节突触可塑性治疗阿尔茨海默病机制的研究进展 [J]. 针刺研究, 2024(08): 858-866.