基于菌群-脑-肠轴从“上下交损，治其中”理论论治糖尿病认知障碍

黄峻铭，陈超

汕头市中医医院/广州中医药大学附属汕头医院，广东 汕头 515040

[摘要]“上下交损，治其中”出于叶天士《临证指南医案》，指上焦、下焦均出现虚损的症状或病变，可将治疗的重点放在中焦（脾胃）上。中医学认为，中焦脾胃失运，肾精失充，脑髓失养，痰湿瘀血阻滞脑络引发糖尿病认知障碍。现代医学认为，肠道菌群失调与糖尿病认知障碍密切相关，肠道菌群失调诱发认知功能障碍及肠道功能紊乱，与“上下交损”的状态类似。基于菌群-脑-肠轴探讨糖尿病认知障碍的发病机制，结合中医经典、用药经验、相关实验研究，认为从脾胃虚损入手治疗糖尿病认知障碍，可为中西医结合治疗本病拓展新思路。

[关键词] 糖尿病认知障碍；上下交损，治其中；菌群-脑-肠轴；病理机制；治疗思路
[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415（2025）16-0151-06
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.16.029

Treating Diabetic Cognitive Dysfunction Based on Flora-Brain-Gut Axis and Theory of "Middle Energizer Should be Treated When Upper and Lower Energizer Impairment"

HUANG Junming, CHEN Chao

Shantou Hospital of Traditional Chinese Medicine / Shantou Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shantou Guangdong 515040, China

Abstract: The concept of "middle energizer should be treated when upper and lower energizer impairment" originates from YE Tianshi's *Lin Zheng Zhi Nan Yi An* (Case Records as a Guide to Clinical Practice), which suggests that when both the upper and lower energizer exhibit symptoms or lesions of deficiency, the treatment focus should be on the middle energizer (spleen and stomach). Chinese medicine posits that dysfunction of the spleen and stomach in the middle energizer leads to insufficient kidney essence, malnourishment of the brain marrow, and obstruction of brain channels by phlegm and blood stasis, resulting in diabetic cognitive dysfunction. Modern medicine suggests that intestinal flora imbalance is closely related to diabetic cognitive dysfunction, with such imbalances inducing cognitive dysfunction and intestinal dysfunction similar to the state of "upper and lower energizer impairment". This study explores the pathogenesis of diabetic cognitive dysfunction based on the "flora-brain-gut axis", integrating Chinese medicine classics, medication experience and related experimental research. It proposes that treating diabetic cognitive dysfunction by addressing spleen and stomach deficiency and impairment can provide new insights for the integrated treatment of this condition by combining Chinese and western medicine.

Keywords: Diabetic cognitive dysfunction; Middle energizer should be treated when upper and lower energizer impairment; Flora-brain-gut axis; Pathological mechanism; Treatment approach

[收稿日期] 2025-01-17
[修回日期] 2025-04-23
[基金项目] 广东省科技创新战略专项市县科技创新支撑项目（STKJ2023005）
[作者简介] 黄峻铭（1998-），男，在读硕士研究生，E-mail：718401245@qq.com。
[通信作者] 陈超（1971-），男，主任医师，E-mail：stchenchao@hotmail.com。

糖尿病认知障碍（DCI）是指糖尿病继发中枢系统病变，是糖尿病常见的并发症之一，主要表现为记忆力减退、注意力下降、语言能力退化等[1]。中医学将DCI归属于消渴、痴呆、善忘等范畴，认为其发病多责之于脑，涉及心、肝、脾、肾等脏腑，以阴虚燥热、肾精亏虚为本，痰浊、血瘀、气滞为标，多属本虚标实之证。有研究发现，菌群-脑-肠轴紊乱与代谢性疾病（包括肥胖、代谢综合征和糖尿病）密切相关，肠道菌群与DCI发生有一定的相关性[2-3]。“上下交损，治其中”理论来源于叶天士所著的《临证指南医案》，意为上焦、下焦均病，那么治疗重点应该在中焦（脾胃）。这一理论体现了体现了中医学的整体观念与重视脾胃的学术思想。“上下交损，治其中”理论与“菌群-脑-肠轴”理论具有一定相通之处。本研究基于“菌群-脑-肠轴”理论，探讨“上下交损，治其中”理论在治疗DCI中的科学内涵，为中医临床治疗DCI提供新的思路。

1 “上下交损，治其中”理论内涵

“上下交损，治其中”理论主要为当人体上下部的脏腑出现病变时，可通过调理脾胃来改善人体整体的机能状态，以促进其他脏腑的恢复。叶天士在治疗心肾不交证时采用了此理论方法，这体现了中医学整体治疗的基本特点，也强调了中焦脾胃的重要性。

“上下交损，治其中”理论雏形源于《黄帝内经》。《素问·五常政大论》云：“病在上，取之下；病在下，取之上；病在中，傍取之。”认为上病治下，下病治上，中病治傍，这体现了一种整体观念和逆向思维相结合的治疗思路。此外，《素问·灵兰秘典论》的“脾胃者，仓廪之官，五味出焉”及《素问·厥论》的“脾主为胃行其津液者也”；《素问·太阴阳明论》的“脾者土也，治中央”；《灵枢·五味》的“水谷皆入于胃，五脏六腑，皆禀气于胃”等论述也体现了脾胃在人体生理活动中的重要性。但《黄帝内经》并无提及“上下交损，治其中”的治法。至东汉张仲景虽没有在《伤寒杂病论》中明确提及“上下交损，治其中”的观点，但在遣方用药上重视对脾胃功能的保护。“保胃气，存津液”是贯穿《伤寒论》的治疗思想，津液存亡与胃气的有无对于疾病预后与转归具有重要影响。金元四大家中“补土派”代表李东垣认为，脾胃为人体气机升降之枢纽，脾主升清，胃主降浊，元气是否充足与脾胃之气是否受损密切相关。脾胃功能正常，才能够源源不断地为人体提供营养物质，滋养元气。如果脾胃受损，则元气不能充，诸病因此而生，这体现了以脾胃为中心，“内伤脾胃，百病由生”的核心思想。

叶天士在总结前人脾胃理论的基础上创新性提出“上下交损，治其中”理论，对于“上、中、下”之定位，“中”一般指中焦脾胃；“上、下”可分指上焦（心）、下焦（肾）。故神伤可出现焦虑、烦躁、头晕目眩等上部症状；精败则会出现遗精、夜尿频、腰酸等下部症状[4]。“上下交损”也可以指代上、中、下部位的症状，泛指“上”“中”“下”俱病[5]。“治中”指可以通过补益、疏泄、通降等方式，以恢复脾胃功能为主要目的治法[6]。近代医家施今墨也曾言“临床如遇疑难杂症，要遵慎斋之教，寻脾胃之中”，其在治疗“上呕血，下便血”之症时常取用“上下俱病当取其中”的治法使病人转危为安[7]。

2 肠道菌群与DCI

多项研究表明，肠道菌群紊乱与DCI的发生密切相关。针对DCI患者与2型糖尿病（T2DM）患者肠道菌群的一项横断面研究显示，与T2DM患者比较，DCI患者的芽孢杆菌属、拟杆菌属、普雷沃氏菌属、双歧杆菌属丰度较高，大肠杆菌属和嗜黏蛋白阿克曼氏菌丰度较低[8]。DCI患者群体中真菌群、酸氨球菌群、肠杆菌群、甲基戊糖梭菌群的数量明显高于T2DM患者群体[9]。多组学研究发现，臭杆菌属、丁酸弧杆菌属、拟杆菌属的丰度与认知障碍呈负相关，其中臭杆菌属与大脑海马体体积呈正相关[10]。在认知障碍的小鼠模型中，移植嗜黏蛋白阿克曼菌可以改善认知障碍并延缓大脑的病理进程[11]。以上研究说明，DCI患者中存在相关的肠道菌群紊乱，菌属比例改变及菌群丰度的变化会对大脑产生损害引发认知障碍，菌群移植治疗也为未来临床干预DCI提供了新思路。

3 “菌群-脑-肠轴”对DCI发病机制的影响

肠道作为人体的“第二大脑”，通过脑肠轴与中枢神经系统紧密相连，共同参与调节人体多种生理功能。脑-肠轴是中枢神经系统与胃肠道之间的双向信号传递通路，主要通过自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴、神经内分泌系统、免疫通路、代谢途

径等通路实现，通过这些通路，中枢神经系统可以感知和调节肠道的运动分泌，而肠道也可以影响大脑功能[12]。肠道菌群是脑-肠轴不可或缺的一环，可以调节机体的饥饱感、糖脂代谢和骨骼代谢、胰岛素分泌和受体活性等。而肠道菌群紊乱会引起人体免疫、代谢、炎症调控、胰岛素分泌功能失调，通过脑-肠轴影响中枢神经系统，诱发一系列神经退化性病变[13]。

3.1 肠道菌群紊乱引起Aβ沉积及Tau蛋白过度磷酸化 Aβ沉积和Tau蛋白过度磷酸化是DCI发病的病理特征，Aβ沉积与Tau蛋白过度磷酸化形成级联病理协同效应，与神经元损害及认知障碍的发生密切相关。Aβ沉积可对神经元产生毒性作用，诱发神经突触功能异常，使小胶质细胞和星形胶质细胞过度激活和炎症因子释放，进一步损伤神经元，破坏血脑屏障完整性导致外周炎症浸润及Aβ清除障碍，Aβ沉积所导致的突触功能异常会促进Tau蛋白过度磷酸化并加速Tau蛋白扩散形成神经原纤维缠结，引发神经元损害，最终导致认知功能下降[14]。有研究发现，肠道菌群失调与Aβ沉积及Tau蛋白磷酸化相关，并可作为临床标志物评估认知障碍的早期发生及进展[15]。肠道菌群紊乱会引起肠道内环境紊乱，激活炎症反应，释放各种炎症因子，如脂多糖可以跨越血脑屏障进入脑内通过Toll受体4激活核因子κB通路释放多种炎症因子，增加淀粉前体蛋白的表达及加工，促进Aβ沉积及Tau蛋白磷酸化[16]。肠道菌群代谢产物可能也与DCI的发生有关，研究表明DCI患者肠道菌群的变化会导致胆汁酸合成代谢紊乱，产生具有细胞毒性的胆汁酸，可以通过TGR5受体调控STAT3的磷酸化，使Aβ沉积增加，导致认知功能障碍[17]。此外，肠道菌群代谢物短链脂肪酸可以增强星形胶质细胞与神经元的通讯，抑制Aβ1-40和Aβ1-42肽的聚集和神经元炎症反应激活，减少Aβ沉积及Tau过度磷酸化[18-19]。这说明肠道菌群紊乱所引发的炎症反应及肠道菌群代谢产物改变可以促进Aβ沉积和Tau蛋白磷酸化，引发认知功能障碍。

3.2 肠道菌群紊乱改变血脑屏障通透性 血脑屏障(BBB)是一种保护大脑独特微环境的高度专门化结构。BBB主要由内皮细胞构成，内皮细胞通过连接复合物连接(包括周细胞、基底膜、星形胶质细胞和血管周围巨噬细胞等)形成神经血管单位(NVU)。而糖尿病带来的高血糖会导致基底膜增厚，增加内皮细胞的增殖，损伤BBB完整性，增加通透性[20]。肠道菌群改变会导致肠道上皮屏障功能受损，可使从肠道流向循环系统的分子和细胞的类型和数量增加；脂多糖、Aβ、血清淀粉样蛋白A和其他炎症因子，等物质在肠道内堆积，从肠道“泄漏”并扩散到全身及大脑，机体出现慢性炎症及免疫紊乱，引发一系列慢性神经炎症反应和神经退行性变化[21]。Braniste V等[22]将粪便从具有无病原体肠道菌群的小鼠转移到无菌小鼠体内，或用产生短链脂肪酸(SCFAs)的细菌移植到无菌小鼠上之后，发现小鼠BBB的通透性降低，完整性得到增强。同时SCFAs是肠道上皮细胞的主要来源，有助于维持肠道细胞屏障完整，抑制有害菌群的生长。而糖尿病会引起产生SCFAs的肠道菌群减少，会使肠屏障功能受损、影响葡萄糖代谢、加重胰岛素抵抗(IR)[23]。

3.3 肠道菌群紊乱与IR T2DM是一种以胰岛素分泌不足和IR为主要表现的疾病，而IR也是DCI的重要机制。胰岛素受体在大脑皮层和海马体中含量最高。此外，胰岛素受体也在BBB内皮细胞表达，负责将胰岛素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)通过BBB转运到中枢神经系统[24]。胰岛素受体及其信号传导通过调控一系列受体介导的生理机制(涵盖钙离子内流、神经递质传输、突触结构连接以及细胞凋亡过程)，在调控葡萄糖稳态、保护神经元及认知功能方面发挥着重要作用[25]。肠道菌群紊乱，菌群比例失调会诱导IR的发生，如拟杆菌群在肠道中能够代谢多种碳水化合物；双歧杆菌在发酵碳水化合物过程中会产生SCFAs，如丙酸可通过抑制肝脏的糖异生过程减少肝脏向血液中输出葡萄糖，有助于降低血糖水平，从而减轻IR。故拟杆菌类、双歧杆菌丰度与IR程度呈负相关，若向IR小鼠移植拟杆菌群可以消耗多种碳水化合物，改善代谢状况，减轻IR[26]。研究表明，革兰阴性菌可以产生脂多糖(LPS)激活Toll样受体4(TLR4)引发炎症反应，使胰岛素受体底物-1(IRS-1)的丝氨酸磷酸化水平上升，干扰正常胰岛素信号传递通路，导致IR的发生[27]。故可认为，通过肠道菌群的有效调节，可改善机体IR，从而达到调控葡萄糖稳态、保护神经元及认知功能的目的。

4 “上下交损，治其中”与菌群-脑-肠轴理论的相关性

“上下交损，治其中”理论着重于调理中焦脾胃的思想与近年来现代医学通过肠道菌群治疗各种疾病的理论有所契合。而脾胃功能与肠道菌群的功能相近，脾胃主运化；有受纳腐熟水谷转输精微的功能；肠道菌群也参与食物的分解吸收，影响机体能量代谢。肠道菌群改变会引起肠道代谢物改变，从而导致代谢紊乱及神经病理改变[28]。脾在志为思，藏意，脾对人体的情志活动调控有重要作用，而思虑过度或所思不遂也会影响脾胃功能。肠道菌群通过调控神经递质（多巴胺、乙酰胆碱、γ-氨基丁酸等）的合成分泌通过“菌群-脑-肠轴”对人体的神经系统产生影响，而肠道菌群紊乱会使神经递质的合成分泌失衡，这些神经递质通过脑-肠轴影响到中枢系统，诱发认知功能障碍、抑郁症等神经系统疾病[29]。中医学认为，过思也会伤脾，长期处于焦虑、紧张状态也会对肠道菌群产生影响。如对焦虑小鼠的研究发现，焦虑小鼠肠道内双歧杆菌、梭菌等有益菌属减少，可能诱发炎症的毛螺杆菌属丰度增加[30]。

菌群-脑-肠轴理论与中医整体观念有相通之处，肠道菌群是五脏六腑之间联络的中间环节，肠道菌群改变可以影响全身不同脏腑的功能。“菌群-脑-肠轴”是中枢神经系统与胃肠道之间的双向信号传递通路，当肠道功能紊乱、神经系统受损，人体处于“上下交损”状态时，对肠道菌群这一中间环节的调控便显得尤为重要。通过肠道菌群探寻疾病发生的机制规律并治疗相关疾病的思想，与中医学“治脾胃之所以安五脏”以及“上下交损，治其中”的理论密切相关。

5 基于“上下交损，治其中”论述DCI病机

5.1 脾失健运，肾虚精亏，脑髓失充为本 中医学认为，DCI归属于消渴合并痴呆、健忘、呆病等范畴，多由于消渴病迁延日久，脾失健运，肾虚精亏，脑髓失充，上下交损所致。人的精神意识及情志活动均以五脏的精气作为物质基础，而这些精细的营养物质则通过脾脏运化输布并滋养肾精脑髓。《灵枢·五癃津液别》有云“五谷之津液，和合而为膏者，内渗入于骨空，补益脑髓”，这体现了精微物质对人体重要组织器官的滋养作用，强调了脾胃与脑髓的密切联系。脾气健运，中土健旺，水谷精微物质运化如常，脾主升清，脾气升而调达，水谷精微才能滋养脑髓。脾虚则气机升降失枢，水谷不布，脑髓失充则生痴呆，出现善忘，失语，淡漠等表现。《灵枢·本脏》云“脾坚，则脏安难伤；脾脆，则善病消瘅易伤”，可见脾虚是消渴病发病的基础，也是消渴伤及他脏并发其他疾病的始动环节。因先后天因素伤及脾胃发生消渴，脾失健运，水谷精微不得运化，日久则损及他脏，肾虚精亏。《医学心悟》中提到“肾主智，肾虚则智不足”，说明肾精亏虚也是痴呆的诱发因素之一。《黄帝内经》云“肾主骨，生髓，通于脑”，认为精髓聚于脑，元神系于脑，肾精亏虚则髓海失充，元神失养，而脑髓虽为先天肾精所生，也有赖于后天脾胃的滋养，脾胃功能强健，气血生有化源，肾脏精气饱满，则髓海得以滋养，从而能充分发挥其“精明之府”的生理机能。故脾失健运是DCI发生的本质病机；日久伤及肾精、脑髓，上下交损是引发DCI的主要因素。

5.2 痰湿瘀血阻窍为标 DCI作为糖尿病的并发症之一，与糖尿病的发生进展有着密切的联系。消渴起病多为禀赋不足、饮食不节、劳倦过度、情志失调等因素损伤脾胃，肠道菌群发生改变，肠道内环境失衡，脾胃失调，物不归化，升清无力，水谷精微失于输布，清浊不分，脏腑功能失衡，见痰瘀壅浊毒滞。陈士铎《辨证录》云：“痰积于脑中，盘踞于心外，使神明不清而成呆病矣。”消渴日久，脾胃运化失职，水反为湿，谷反为滞，津液逆乱，聚湿成痰，痰阻脑窍，使得神明不清，痰湿困脾，脾运化不利，水谷精微不布，清阳不升，脑髓失养，则会进一步加重认知障碍。医家王清任认为“凡有瘀血也，令人善忘”，指出瘀血内阻于脑是诱发痴呆的重要因素。消渴日久，痰湿日久聚而成瘀浊，瘀阻脉络，血瘀于脑，蒙蔽脑窍而出现健忘、表情迟钝等表现。清代唐容川认为“有痰必有瘀，有瘀必有痰”，指出痰可致瘀，瘀可致痰，两者互相依存，又互相致病。因此，痰湿瘀浊阻窍为DCI之标，而病机本质仍在于脾，脾失健运，运化失常，痰湿瘀浊则随之而生，遂致呆病。

6 基于“上下交损，治其中”理论探讨DCI治法

6.1 健脾补肾醒脑 DCI病机本质在于脾失健运，

肾虚精亏，脑髓失充，故治法上应以健运脾胃为主，健脾而不忘补肾醒脑。《灵枢·决气》云：“谷入气满，淖泽注于骨，骨属屈伸，泄泽补益脑髓，皮肤润泽，是谓液。”表明人体的各种组织器官之间通过水谷精微化生的“液”相互联系、相互滋养，以维持正常的生理功能。脾胃为后天之本，脾胃功能正常，水谷气化，肾精得充，脑髓得以滋养。《脾胃论》曰：“元气之充足，皆由脾胃之气无所伤，而后能滋养元气”，强调了脾胃在人体的生理功能中的重要作用。DCI患者多处于糖尿病中后期，脾胃受损，气血生化无源，肾精失充，脑髓失养，上下交损，而脾胃受损非短时可复，此时应通过健脾益气，徐徐补益，使脾胃功能恢复。此外，《内经精义》云：“事物所以不忘，赖此记性，记在何处，则在肾经，益肾生精，化为髓而藏于脑中。”强调了肾与脑在记忆功能方面的紧密联系。气血生化有源，肾精得以滋长，肾精恢复，则脑窍得以充养，神有所主，则善忘、失语等症状可以得到改善。故健脾同时不忘补肾醒脑，以补益肾精、醒脑填髓，常用的药物有女贞子、山药、益智仁、菟丝子、黄精等。研究表明，健脾类中药如人参、党参、茯苓、白术、黄芪等可以调节肠道菌群结构、减少炎症介质、保护肠道屏障、改善肠道蠕动等多种途径调节肠道菌群，减轻IR，提高认知功能[31-32]。Bi T等[33]基于滋补脾阴、补肾益智创制的滋补脾阴方，通过调节与DCI相关的肠道菌群，改善肠道微生态平衡，逆转Aβ沉积，改善IR，减轻小鼠的认知障碍。以上中药单体及复方研究均说明以健脾益气补肾醒脑的治法可以改善DCI。

6.2 健脾祛痰化瘀 DCI病位在脑，但根本病机在于脾。消渴日久，脾虚失运，升降失枢，清气不升，浊阴不降，水液输布失常而生痰湿，日久聚而成瘀，痰瘀互结，蒙蔽清窍，脑窍不利而神明不清。此时应当健脾，脾气健运则气血津液运化正常，使无痰瘀滋生之机。健脾同时也应辅以祛痰化瘀，祛痰化瘀时应注意辨证用药，如以痰湿为主，可用半夏白术天麻汤为基础方进行加减，化湿祛痰；若瘀血阻窍，则可用通窍活血汤为基础方加减治疗，祛瘀通窍，恢复脑窍之清明；如若痰瘀互结，则应痰瘀并治，可用两方加减进行治疗，也可加入虫类药如全蝎、蜈蚣、僵蚕、地龙，以增强通络开窍之力[34]。脾胃作为升清降浊的重要枢纽，清气得升则浊阴自降，在祛痰化瘀的基础上，应适当配伍健脾升清类中药，如升麻、葛根、柴胡、黄芪等，使中土健运，气机调畅，升降正常，清升浊降，则痰瘀能除。现代药理学研究表明，通窍活血汤可通过调节肠道菌群紊乱，增加有益菌比例，抑制炎症反应以及改善肠上皮屏障功能等减轻认知障碍[35]。温脾通络开窍方通过TMA/FMO3/TMAO通路改善小鼠肠道菌群紊乱（减少与认知障碍发生相关的阿克曼菌属），逆转海马神经元凋亡、活化小胶质细胞，减少Aβ沉积和Tau蛋白表达，减轻小鼠肠道炎症及增强学习记忆能力，从而改善认知障碍[36]。

7 结语

现代医学发展对肠道菌群的认知日益深入，肠道菌群与人体各种疾病的发生存在一定的关联，“菌群-脑-肠轴”的建立及以调节肠道菌群治疗疾病的思维与中医整体观念有着相似之处。中医学对消渴及痴呆的认识具有悠久历史，中医药干预具有明显疗效及独特优势。DCI的病机可以总结为脾失健运，肾虚精亏，脑髓失充为本，痰湿瘀血阻窍为标：治疗以“上下交损，治其中”为原则，从脾胃着手，标本兼治。将“上下交损，治其中”的理念与肠道菌群理论相结合，是中西医结合治疗DCI的有益探索。在“菌群-脑-肠轴”基础上结合中医理论，基于肠道菌群深入探讨中医药治疗DCI的作用机制，可为DCI的机制认识及治疗拓展新思路，从而提高临床疗效，促进中医药现代化发展。

[参考文献]

[1] 刘涵，侯新国，陈丽. 关于2型糖尿病患者认知功能障碍机制的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(7)：737-739.
[2] PAN Y，BU T，DENG X，et al. Gut microbiota and type 2 diabetesmellitus：a focus on the gut-brain axis[J]. Endocrine，2024，84(1)：1-15.
[3] MEGUR A，BALTRIUKIENĖ D，BUKELSKIENĖ V，et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer′s Disease：Neuroinflammation Is to Blame?[J]. Nutrients，2020，13(1)：37.
[4] 刘江腾，张华，阮智超，等. 基于“上下交损，当治其中”论治心肾综合征[J/OL]. 中医学报，1-9[2025-01-04]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240729.1525.030.html.
[5] 梁姣姣，王邦才. 叶天士“上下交损，当治其中”探述[J]. 中医文献杂志，2023，41(2)：64-66.
[6] 伍竹君，王邦才，包科颖，等. 王邦才教授对“上下交损当治其中”理论的发微与临床应用[J]. 浙江中医药大学学报，2020，44(5)：447-450，454.

[7] 李路珍，张哲. 基于“上下交损，当治其中”论治冠心病[J]. 实用中医内科杂志，2024，38(10)：9-12.
[8] DU Y，LI X，AN Y，et al. Association of gut microbiota with sort-chain fatty acids and inflammatory cytokines in diabetic patients with cognitive impairment：A cross-sectional，non-controlled study[J]. Front Nutr，2022，9：930626.
[9] HUANG H，ZHAO T，LI J，et al. Gut microbiota regulation of inflammatory cytokines and microRNAs in diabetes-associated cognitive dysfunction[J]. Appl Microbiol Biotechnol，2023，107(23)：7251-7267.
[10] LIANG X，FU Y，CAO W T，et al. Gut microbiome，cognitive function and brain structure：a multi-omics integration analysis[J]. Transl Neurodegener，2022，11(1)：49.
[11] LI N，TAN S，WANG Y，et al *Akkermansia muciniphila* supplementation prevents cognitive impairmentin sleep-deprived mice by modulating microglial engulfment of synapses[J]. Gut Microbes，2023，15(2)：2252764.
[12] 高铭，李娜，刘煜. 脑-肠轴与2型糖尿病相关性的研究进展[J]. 内科理论与践，2021，16(6)：418-421.
[13] LONGO S，RIZZA S，FEDERICI M. Microbiota-gut-brain axis：relationships among the vagus nerve，gut microbiota，obesity，and diabetes[J]. Acta Diabetol，2023，60(8)：1007-1017.
[14] ROEMER-CASSIANO S N，WAGNER F，EVANGELISTA L，et al. Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in Alzheimer's disease[J]. Sci Transl Med，2025，17(782)：eadp2564.
[15] FERREIRO A L，CHOI J，RYOU J，et al.. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease[J]. Sci Transl Med，2023，15(700)：eabo2984.
[16] WANG D，DONG X，WANG B，et al. Geraniin Attenuates Lipopolysaccharide -Induced Cognitive Impairment in Mice by Inhibiting Toll-Like Receptor 4 Activation[J]. J Agric Food Chem，2019，67(36)：10079-10088
[17] LI C，WANG L，XIE W，et al. TGR5 deficiency in excitatory neurons ameliorates Alzheimer's pathology by regulating APP processing[J]. Sci Adv，2024，10(26)：eado1855.
[18] HUANG Y，WANG Y F，MIAO J，et al. Short-chain fatty acids：Important components of the gut-brain axis against AD[J]. Biomed Pharmacother，2024，175：116601.
[19] SUN Y，ZHANG H，ZHANG X，et al.. Promotion of astrocyte-neuron glutamate-glutamine shuttle by SCFA contributes to the alleviation of Alzheimer's disease[J]. Redox Biol，2023，62：102690.
[20] BOGUSH M，HELDT N A，PERSIDSKY Y. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes：Unrecognized Effects on Brain and Cognition[J]. J Neuroimmune Pharmacol，2017，12(4)：593-601.
[21] FASANO A. Leaky gut and autoimmune diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol，2012，42(1)：71-78.
[22] BRANISTE V，AL-ASMAKH M，KOWAL C，et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. Sci Transl Med，2014，6(263)：263ra158.
[23] DARGENIO V N，DARGENIO C，CASTELLANETA S，et al. Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota-Gut -Brain Axis：Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder[J]. Nutrients，2023，15(7)：162.
[24] BOSCO D，FAVA A，PLASTINO M，et al. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. J Cell Mol Med，2011，15(9)：1807-1821.
[25] BIESSELS G J，REAGAN L P. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction[J]. Nat Rev Neurosci，2015，16(11)：660-671.
[26] TAKEUCHI T，KUBOTA T，NAKANISHI Y，et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance[J]. Nature，2023，621(7978)：389-395.
[27] SUÁREZ-ZAMORANO N，FABBIANO S，CHEVALIER C，et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity[J]. Nat Med，2015，21(12)：1497-1501.
[28] CARDOSO S，MOREIRA P I. Diabesity and brain disturbances：A metabolic perspective[J]. Mol Aspects Med，2019，66：71-79.
[29] CHEN Y，XU J，CHEN Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders[J]. Nutrients，2021，13(6)：2099.
[30] PEIRCE J M，ALVIÑA K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety[J]. J Neurosci Res，2019，97(10)：1223-1241.
[31] TONG X，XU J，LIAN F，et al. Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese HerbalFormula：a Multicenter，Randomized，Open Label Clinical Trial[J]. mBio，2018，9(3)：e02392-e02403.
[32] 王志伟，何迎春，朱青. 健脾填精方对血管性痴呆大鼠认知功能障碍的影响及机制研究[J]. 中药材，2022，45(5)：1235-1239.
[33] BI T，FENG R，ZHAN L，et al. ZiBuPiYin Recipe Prevented and Treated Cognitive Decline in ZDF Rats With Diabetes-Associated Cognitive Decline *via* Microbiota-Gut-Brain Axis Dialogue[J]. Front Cell Dev Biol，2021，9：651517.
[34] 姜秀云，朱耀辉. 补肾活血化痰法对血管性痴呆病人智能影响[J]. 中国实用神经疾病杂志，2008，11(5)：137-138.
[35] ZHANG F，ZHAI M，WU Q，et al. Protective Effect of Tong-Qiao -Huo-Xue Decoction on Inflammatory Injury Caused by Intestinal Microbial Disorders in Stroke Rats[J]. Biol Pharm Bull，2020，43(5)：788-800.
[36] 陈炜. 温脾通络开窍方通过“肠道菌群-胆汁酸-脑”轴调控TMA/FMO3/TMAO信号通路防治AD的机制研究[D]. 南昌：江西中医药大学，2024.

（责任编辑：冯天保，邓乔丹）