引用：陈欣怡，甘嘉萌，刘星，等 . 基于“虚损—浊毒”理论与脂质代谢的关系探讨阿尔茨海默病的中医病因病机[J]. 湖南中医杂志，2026，42（10）：120-127.

基于“虚损—浊毒”理论与脂质代谢的关系探讨阿尔茨海默病的中医病因病机

陈欣怡[1,2]，甘嘉萌[1,2]，刘 星[1,2]，陈博威[1]，欧阳银[3]，刘柏炎[3]，易 健[1]
（1. 湖南中医药大学第一附属医院，湖南 长沙，410007；
2. 湖南中医药大学，湖南 长沙，410208；
3. 湖南省中医药研究院，湖南 长沙，410013）

［摘要］ 脂质代谢紊乱参与阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）的发生发展。本文以“虚损—浊毒”为病机框架，提出肾精亏虚、五脏失养为本，痰浊、瘀血积聚并酿生浊毒为标，上蒙清窍而致神机失用。文章分析胆固醇、鞘脂、脂肪酸和磷脂代谢异常与 β 淀粉样蛋白（amyloid beta protein，Aβ）沉积、Tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症及氧化应激的关系，并将病理性脂质蓄积及其毒性产物与“因虚致浊、浊久化毒”的演变过程进行理论关联分析。同时，梳理补肾填精、化浊解毒类复方和活性成分调节脂质稳态、神经炎症及脂质过氧化的实验研究。该框架可为 AD 的中西医结合机制研究提供思路，其临床有效性仍需高质量研究验证。

［关键词］ 阿尔茨海默病；脂质代谢；中医病因病机；虚损—浊毒；浊邪
［中图分类号］R277.791+.6 ［文献标识码］A DOI：10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2026.10.021

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是一种以进行性认知功能下降和行为异常为主要特征的神经退行性疾病。流行病学数据显示，目前全球痴呆患者人数已超过 5 500 万人，在人口老龄化不断加重的情况下，预计到 2050 年，痴呆患者人数将增加到 1.52 亿[1]。其中，AD 是老年痴呆最常见的类型，也是导致痴呆的首要病因，该病不仅严重影响老年人群的生活质量，也给家庭和社会医疗体系造成了沉重负担。AD 的发病机制复杂，至今尚未完全阐明。目前普遍认为，β 淀粉样蛋白（amyloid beta protein，Aβ）异常沉积与 Tau 蛋白过度磷酸化是 AD 的核心病理环节，同时神经炎症、氧化应激、肠道菌群紊乱和突触损伤等也在疾病进程中发挥重要作用[2]。近年来，越来越多的研究表明，脂质代谢紊乱是 AD 发生发展的重要病理机制之一[3]。脂质不仅是细胞膜的基本结构成分，还广泛参与信号转导、能量代谢及炎症调控等多种生理过程[4]。脑内脂质代谢紊乱可通过影响 β 淀粉样蛋白（amyloid beta protein，Aβ）沉积、Tau 蛋白病理性聚集、神经炎症反应和氧化应激等病理改变共同驱动 AD 的进展[5]。

AD 可归入中医学“呆病”“善忘”“健忘”“痴呆”等范畴，其病位在脑，属本虚标实、虚实错杂之证。其核心病机在于肾精亏虚，损及诸脏，致使脑髓失养，神机失用；同时脏腑气化失调，运化失司，内生痰、瘀等“浊邪”，蕴结日久进而化生“浊毒”，上蒙清窍，终致神明失用，表现为记忆减退、认知障碍等症状[6]，此即“虚损—浊毒”理论之内涵。脂质代谢紊乱导致的脑内脂质异常蓄积、Aβ 沉积等病理变化，与“虚损为本、浊邪为标”在病理过程方面

基金项目：湖南省自然科学基金项目（2026JJ60253）
第一作者：陈欣怡，女，2024 级硕士研究生，研究方向：中医药防治老年病
通信作者：易健，男，医学博士，副研究员，硕士研究生导师，研究方向：中医药防治老年病，E-mail：yijian9657@163.com

具有一定可比性。本文聚焦于脂质代谢失调与“虚损—浊毒”理论之间的内在联系，深入阐述 AD 发病机制，并探讨相应的中医干预策略，为中医药防治 AD 提供新的理论依据与研究方向。

1 AD的“虚损—浊毒”病机

1.1 病机之本——肾精亏虚，髓海失充 中医学认为，AD的病位在脑，其病机与肾精亏虚密切相关。《灵枢·海论》有云：“髓海不足，则脑转耳鸣，胫酸眩冒，目无所见，懈怠安卧。”《医方集解·补养之剂》云：“人之精与志，皆藏于肾，肾精不足则志气衰，不能上通于心，故迷惑善忘也。”《医学心悟·健忘》记载：“肾主智，肾虚则智不足，故喜忘其前言。”脑主神明，主宰人体正常的精神、意识、记忆、思维等功能，肾主藏精而生髓，脑为髓之海，脑髓赖肾精以充养。《医林改错·脑髓说》言“小儿无记性者，脑髓未满；高年无记性者，脑髓渐空”，年高体衰肾精亏耗，或本就先天禀赋薄弱，致肾精化源不足，则髓海空虚，脑窍失于濡养，神明失其所用。《素问·六节藏象论篇》曰“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也”，肾寓先天之元阴元阳，为人体生长发育及脏腑功能活动的根本动力，故有“先天之本”之称。肾精亏虚，其他脏腑失其资生之源，继而出现五脏虚损，因此肾精亏虚是AD发生的病机之本。

1.2 病机之标——痰瘀互结，浊邪蒙窍 痰与瘀是蒙蔽清窍、扰乱神明的重要病理因素。《辨证录·呆病门》有云“痰积于胸中，盘踞于心外，使神明不清而成呆病矣”，《石室秘录·卷六·呆病》亦记载“痰势最盛，呆气最深”，《血证论·健忘》载“又凡心有瘀血，亦令健忘”。痰和瘀的产生与肾精亏虚有密切关联。《景岳全书·卷三十一》记载“五脏之病，虽俱能生痰，然无不由乎脾肾。盖脾主湿，湿动则为痰；肾主水，水泛亦为痰。故痰之化无不在脾；痰之本无不在肾”，《医林改错·论抽风不是风》言“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”。肾主水，司开阖，若肾精亏虚，肾之生理功能异常，导致水液代谢失常，津液输布障碍，从而引发水湿内停。且湿性黏滞，易阻碍气机，使气血运行不畅，久则瘀血内生，湿聚成痰，痰阻血瘀，二者既可相互转化，亦常并存互因。又肾为五脏之根本，是生命活动的原动力，肾精亏虚不仅直接导致髓海不足，且可累及脾、肺、心、肝诸脏皆虚损，使其功能相继失调，脏腑功能失常，则气血津液的生成与输布受到影响。例如，心主神明，肾主精，精神互用，肾精亏虚影响到心，可直接导致神志异常；脾胃为后天之本，其运化功能赖肾之温煦与资助，肾虚可导致脾胃亏虚，运化失司，不能散精，水谷精微输布失常，聚而生痰成浊；肺肾金水相生，若肾亏则肺失濡润，肺之宣降功能异常，津液不布，停聚为痰，血行涩滞而成瘀；肝肾精血同源，肾虚及肝，肝失疏泄，气机郁滞，津血运行失度，久则痰瘀互结。

这些因肾虚导致脏腑虚损、功能失常和气血失调而产生的痰浊、瘀血等病理产物，均属于“浊邪”范畴[7]。脑为元神之府，赖五脏精气充养、濡润，方能神机灵敏、思维清晰。若浊邪上扰清窍，闭阻脑络，致使神明失司、思悟迟钝，则出现记忆力减退与认知功能障碍等 AD 核心症状[6]。因此 AD 的病机特点为本虚标实、虚实夹杂，其本在于五脏虚损，致脑窍失养；其标则为痰浊、瘀血等病理产物阻滞脑络、蒙蔽清窍，这是神机失用的直接原因。

1.3 病势演进——虚实夹杂，浊毒损络 随着病情进展，脏腑功能失调、气血运行失常，导致痰瘀等浊邪不能及时排出，久积体内，相互胶结，最终化生为“浊毒”[8]。《诸病源候论·小儿杂病诸候》所谓“血气涩不行，蕴积成毒”，揭示了此类内生毒邪的形成机制。根据“毒损脑络”理论，在肾精不足、脑髓失养的基础上，体内易生痰致瘀，痰瘀互结日久酿毒，形成具有强烈损伤性的毒邪。毒邪侵袭脑络、损害脑髓，从而导致AD病情呈现不可逆的特征[9]。“毒损脑络”理论的提出，不仅深化和拓展了传统痴呆“肾虚髓减”“痰瘀闭窍”等病机认识，更系统阐释了AD由虚致实、因实加重的复杂演变规律。整体而言，AD的发病是一个“虚—痰—瘀—毒”相互转化、互为因果的动态过程：以肾精亏虚为本，继而脏腑虚损，导致痰浊内生、瘀血阻滞，二者胶结化

毒，而毒邪又反耗正气、加剧痰瘀，形成恶性循环，最终导致病势缠绵、持续恶化，难以逆转。

2 脂质代谢紊乱与AD发生发展的密切关联

脂质是细胞和组织的主要能量储存物质，也是维持细胞形态和功能的重要物质，其中脑是体内脂质含量最丰富的器官，约占干重的50%，其中主要脂质有胆固醇、鞘脂、甘油酯、磷脂和脂肪酸等。脂质不仅是神经元细胞膜的基本结构成分，还参与信号转导、能量储存等关键生理过程[10]。中枢神经系统的脂质代谢维持着高度精密的动态平衡，即脂质稳态，脂质代谢稳态对维持大脑正常结构与功能至关重要。大量研究已证实，脂质代谢紊乱是贯穿AD发生发展全过程的核心病理机制之一，其中胆固醇、鞘脂和磷脂等关键脂类物质的代谢紊乱已被证实与Aβ沉积、Tau蛋白异常磷酸化、神经炎症、氧化应激及突触功能障碍等多种AD典型病理改变密切相关[11-13]，最终导致神经功能受损。

2.1 胆固醇代谢稳态失衡在AD中的核心作用

胆固醇是生物膜的关键结构成分，在大脑组织中广泛分布于髓鞘结构、神经胶质细胞膜和神经元细胞膜表面。脑内胆固醇稳态对维持神经元结构与功能至关重要，在AD的发生发展中发挥重要作用，其病理机制涉及Aβ沉积、Tau蛋白磷酸化、载脂蛋白E4(apolipoprotein E4，APOE4)遗传风险和神经炎症等多个方面[14]。AD的典型病理特征之一是Aβ积累，胆固醇水平升高可影响这一过程[15]。Aβ是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein，APP)经β-分泌酶和γ-分泌酶连续水解生成的，神经元内胆固醇水平的升高可通过调节脂筏微环境，促进APP的淀粉样途径裂解，从而增加Aβ的生成与聚集[16]。此外，胆固醇的积累能够抑制Tau蛋白的蛋白酶体降解，加剧磷酸化Tau蛋白的聚集并促进神经纤维缠结的形成。同时，胆固醇的氧化代谢产物(如27-羟基胆固醇)可穿透血脑屏障，上调糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β)等关键激酶的活性，促进Tau蛋白的异常过度磷酸化，进而加速神经纤维缠结的发生与发展[17]。APOE4等位基因是AD最主要的遗传风险因素，其介导的胆固醇转运能力下降不仅会导致神经元内胆固醇堆积，还会破坏血脑屏障完整性、损害少突胶质细胞髓鞘形成，从而加剧神经退行性变与认知衰退[18]。胆固醇还能通过双重机制干扰线粒体自噬，从而加剧AD病理。在短期效应下，升高的胆固醇不仅会促进Aβ触发的PINK1/Parkin通路激活，还会耗竭谷胱甘肽并加剧氧化应激；而在长期蓄积下，胆固醇积聚会导致泛素结合接头蛋白(Optineurin，OPTN)形成聚集体，从而阻碍自噬体-溶酶体融合，最终引起受损线粒体大量累积，加速神经元死亡。临床证据显示，晚期AD患者脑中OPTN聚集与线粒体胆固醇水平呈正相关，且该过程可能与坏死性凋亡等通路协同作用，共同推动疾病进展[19]。研究进一步表明，胆固醇代谢紊乱可通过炎症小体激活、线粒体损伤等多种机制促进神经炎症，而神经炎症又会反过来加剧脂质代谢失衡，两者往往形成恶性循环。一方面，遗传因素如APOE4等位基因变异可通过促进Aβ沉积与激活TLR2/NF-κB通路加剧炎症反应，而髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2，TREM2)功能缺陷则会损害小胶质细胞对胆固醇的吞噬清除功能，导致脂质堆积并激活NOD样受体热蛋白结构域3(NOD-like receptor pyrin domain-containing 3，NLRP3)炎性小体；另一方面，细胞内积聚的胆固醇在乙酰辅酶A胆固醇酰基转移酶1(acetyl-CoA acetyltransferase 1，ACAT1)酶催化下形成脂滴，可直接驱动小胶质细胞向促炎M1表型极化。此过程伴随线粒体功能障碍与活性氧(reactive oxygenspecies，ROS)的大量生成，不仅进一步放大了炎症信号，还与α-突触核蛋白病理蛋白的聚集形成反馈循环，共同加剧疾病进程[20]。

2.2 鞘脂代谢紊乱参与AD的多重病理进程

鞘脂是一类由脂肪酸、鞘氨醇及其衍生物构成的复杂脂质分子，是神经细胞膜及髓鞘的核心结构成分和重要信号分子，主要分布于细胞膜、脂蛋白等脂质丰富的结构中。鞘脂代谢稳态与AD的病理进程密切

相关，并在调控Aβ生成与积聚过程中发挥着重要调节作用。生理状态下，正常水平的鞘磷脂能够维持细胞膜稳态，从而延缓AD进展。然而研究表明，AD患者脑组织中的鞘磷脂分解代谢会显著增强。鞘磷脂酶催化鞘磷脂分解产生的神经酰胺，不仅能促进Aβ的稳定积累，还可直接稳定β位点APP裂解酶1(beta-site APP-cleaving enzyme 1，BACE1)并调节γ-分泌酶活性，进一步促进Aβ的生成[21]。此外，神经酰胺还通过多重途径驱动疾病恶化：一方面，它通过破坏紧密连接蛋白的表达，增加血脑屏障(blood-brain barrier，BBB)的通透性，促进神经炎症细胞的浸润[22]；另一方面，它能激活小胶质细胞，驱动白细胞介素-1β(interleu-kin-1β，IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumornecrosis factor-α，TNF-α)等促炎因子的持续释放，引发慢性神经炎症；同时神经酰胺还能直接诱导线粒体功能衰竭，启动caspase级联反应，最终导致神经元凋亡[3]。

2.3 脂肪酸与磷脂代谢异常对AD神经功能的损害 大脑中脂肪酸含量极高，其中包含花生四烯酸(arachidonic acid，AA)与二十二碳六烯酸(docosa-hexaenoic acid，DHA)等多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids，PUFAs)。这些脂肪酸主要酯化结合于细胞膜的磷脂中，当其从膜上释放后，可直接作为信号分子，或经酶促转化为各类具有生物活性的介质。多不饱和脂肪酸及其衍生物能够调控神经传递、细胞存活及神经炎症等多种大脑生理过程，从而对认知功能产生重要影响[23]。研究表明，DHA及其代谢物(如神经保护素D1)在AD病理中展现出多重保护机制：其一，可通过抑制β-分泌酶活性、增强α-分泌酶功能，从而减少Aβ的生成；其二，能上调B细胞淋巴瘤-2等抗凋亡蛋白的表达，以促进神经元存活[24]。DHA还具有显著的抗神经炎症作用，其机制包括抑制小胶质细胞的过度活化、下调环氧化酶-2及促炎细胞因子的表达，并促进小胶质细胞向具有吞噬和修复功能的M2表型转化[25]。然而，大脑中高含量的多不饱和脂肪酸极易发生脂质过氧化反应。此过程产生的终末产物，如4-羟基壬烯醛，具有高度的神经毒性，可与蛋白质、核酸等大分子交联并破坏其正常功能，进而与其他AD核心病理过程形成恶性循环，共同加剧神经元损伤[26]。除了上述作为信号分子的PUFAs，构成细胞膜骨架的结构磷脂在AD中也发生了显著改变。甘油磷脂是真核细胞中最丰富的脂质种类，主要包括磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine，PC)、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine，PE)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine，PS)和磷脂酸(phosphatidic acid，PA)等。研究显示，AD患者脑内PC和PE水平显著下降，这一改变会直接损害神经元膜的流动性与稳定性，阻碍突触小泡的融合与神经递质的有效释放，最终导致突触传递效能降低，构成了认知功能进行性衰退的结构基础[27]。

3 脂质代谢紊乱与“虚损—浊毒”理论的密切相关性

3.1 脂质代谢紊乱的病理产物是“浊毒”的微观体现 AD的发生发展与“肾精亏虚”密切相关，肾精亏虚可导致脏腑功能衰退，气血津液运行失常，聚而生痰瘀等浊邪，二者互相胶结，日久化毒，生成浊毒。《素问·经脉别论篇》曰“饮食入胃，游溢精气，上输于脾。脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱。水精四布，五经并行”，这阐明了人体水谷精微在脾的主导下得以正常输布，从而维持气血津液运行有序的生理状态。若津液输布异常，则会形成痰湿等病理产物，这些产物停聚体内，阻碍气机，困遏脏腑，从而影响机体正常的气血运行和生理功能。脂质约占脑组织干重的50%，是中枢神经系统中含量最丰富的有机成分。脂质是人体储能物质，在中医学中属于津液膏脂的范畴[28]，在正常生理状态下，脂质不仅是神经元细胞膜的基本结构成分，还参与信号转导、能量代谢等关键生理过程[29]，此可类比津液。但当脂质“失其常度”“积聚不散”时，便由精微转化为“病理产物”，在AD初期，衰老及结构代谢功能障碍等因素会导致脂质运输与清除障碍，引发脂质异常蓄积，这不仅损害了

神经元对脂质的摄取与利用，还削弱了细胞膜及突触结构的稳态维持与修复能力，这种机体调节、修复和维持脑内脂质平衡的能力降低，类似于中医正气不足导致津液失布脑髓失养的病理状态，即“虚损”。由此生成的病理性脂质连同其所诱发的Aβ沉积、Tau蛋白异常磷酸化及神经炎症等AD核心病理改变，与脏腑功能失调形成的痰浊、瘀血等病理产物具有高度相似性，这些物质本质上是体内精微物质代谢失常后产生的“糟粕”或“废物”，具有“重浊”“黏滞”“有害”的特性，在性质上与“浊邪”高度相似，这些异常脂质在脑内堆积，如同“浊邪”壅塞清窍，从而出现记忆力减退、学习认知功能下降等症状[30-31]。随着病情的进展，脂质代谢紊乱进一步形成神经酰胺、脂质过氧化产物、ROS等具有明确神经毒性的病理产物，是浊邪蕴积日久、化生“毒邪”的表现。现代研究进一步证实，毒邪蕴积损伤脑络，可激活小胶质细胞介导的神经炎症反应，进而干扰突触信息传递，最终加重认知功能障碍，加速病程进展并诱发典型行为症状[32]。因此，脂质代谢紊乱所产生的病理产物与“浊毒”具有高度相似性，可作为阐释“浊毒”病机的现代病理参照，通过调节脂质代谢以“化浊解毒、扶正补虚”，可能为AD的中医药治疗提供新的干预思路。

3.2 脂质代谢紊乱的病理过程与“虚损—浊毒”的动态演变轨迹相吻合 研究表明，AD早期即可出现显著的脑脂质组学异常与代谢稳态失衡，提示脂质代谢紊乱是AD发生发展的重要早期病理基础[33]。例如，当胆固醇、脂滴等病理性脂质异常蓄积时，导致脂质运输障碍、神经元修复能力下降，并干扰膜相关信号通路，从而加剧AD的核心病理进程。随着脂质代谢障碍持续存在，部分脂质及其代谢产物逐渐发生异常积聚，并与Aβ病理、细胞膜改变及脂滴形成等过程相互影响，此阶段“浊”渐显，表现为病理性脂质负荷增加及代谢产物积聚，即所谓“积聚不散”。至疾病进一步进展，持续的氧化应激、线粒体功能障碍及神经炎症促使部分脂质发生过氧化及异常代谢，形成神经酰胺、氧固醇等具有促炎、促氧化或细胞损伤作用的脂质衍生物，可诱发ROS异常累积，过量的ROS引发脂质过氧化，其产物本身具有神经毒性，并进一步促进促炎因子的释放，脂质过氧化产物与炎症因子互相驱动，形成恶性循环，最终导致突触功能障碍、铁死亡、神经元凋亡及认知功能进行性衰退[20]。此时病理性质由“浊”进一步向“毒”转化，并与突触损伤、神经元死亡及认知功能持续下降相互促进，表现为“浊毒损脑”。从动态演变看，脂质代谢紊乱从早期代谢失调、病理脂质初步蓄积，到后期神经毒性产物大量堆积，最终导致不可逆的突触丢失与神经元凋亡。这一完整的病理过程，与中医学中浊邪由生至聚、聚而化毒的病机演变高度相似，在微观层面映射了“虚损—浊毒”病机从因虚致浊、浊蕴于内，到浊毒蔽窍、神机失用的完整动态轨迹。因此，将脂质代谢紊乱的动态病理进程，与中医学“虚损—浊毒”病机演变规律相关联，有助于从中西医结合视角系统阐释AD的发病机制，并为中医药防治AD提供新的理论依据与干预方向。

4 基于“虚损—浊毒”干预脂质代谢紊乱是中医药治疗AD的新策略

基于“虚损—浊毒”理论，AD病机可概括为本虚标实之证。本虚者，主要指肾精亏虚，致脏腑虚损、髓海失养、神机失用。标实者，指因虚而生成痰、瘀、毒等浊邪，浊邪上蒙清窍、痹阻脑络。因此，临床治疗AD以补虚尤其是补肾为主要治则，强调补肾填精以固其本，化浊开窍以治其标。近年来，大量研究已提示，诸多中药复方及提取物在治疗AD中具有独特优势，其作用机制涉及多成分协同、多通路整合与多靶点调控，能通过干预Aβ沉积、Tau蛋白异常缠结、神经炎症反应及突触功能障碍等关键病理环节发挥神经保护作用[34-35]。

针对“本虚”的病理基础，现代研究表明补肾类方剂及单体能够调控脑内脂质稳态及能量代谢稳态而发挥作用。例如，现代研究表明六味地黄汤能够调节衰老小鼠的脂质代谢紊乱，具体表现为下调血清游离脂肪酸、上调载脂蛋白与脂联素水平；同

时还可减轻氧化应激并改善小鼠认知功能，并修复海马突触结构[36]。补肾化痰开窍之经典名方地黄饮子也被证实可以通过改善 AD 患者机体能量代谢、调控脂质代谢等方面来改善其认知功能[37]。补肾填髓方能通过鞘脂代谢、甘油磷脂代谢等相关通路调控脑脂稳态，从而有效改善 AD 模型大鼠的认知功能[38]。上述研究提示，补肾治法可以通过恢复脂质代谢及能量代谢能力，改善脑组织维持脂质稳态的基础，为“肾精亏虚为 AD 之本”的病机认识提供实验研究参考。

在胆固醇转运及异常脂质清除方面，姜黄素能通过上调肝 X 受体β（liver X receptor-β，LXR-β）、视黄酸 X 受体α（retinoid X receptor-α，RXR-α）及 ABCA1 的表达，促进胆固醇跨膜转运，改善 AD 模型小鼠的脑内脂质代谢紊乱，进而减少 Aβ42 沉积并缓解认知功能障碍[39]。抵当汤能通过调控胆固醇与脂肪酸代谢和自噬相关通路，增强海马能量代谢并减轻神经元损伤[40]。银杏叶提取物中的二萜类银杏内酯（diterpene ginkgolides，DGs）可调节脂质代谢相关通路，改善脂质代谢紊乱并发挥神经保护作用[41]。上述作用主要针对脂质“失于输布、积聚不散”的病理状态，通过促进脂质转运、代谢及清除减少异常脂质蓄积，从现代医学角度体现“化浊”的作用特点。

脂质代谢紊乱与神经炎症相互促进，亦是病理性脂质进一步损伤神经元的重要环节。补阳还五汤能通过改善脂质代谢、减轻神经炎症及修复血脑屏障损伤发挥神经保护作用，从而改善 AD 认知功能[42]。黄连解毒汤能通过调控鞘脂代谢，并协同影响脂质、能量与氨基酸代谢，同时抑制 NLRP3 炎症小体活化[43]。上述研究提示中医药可通过抑制炎症反应间接改善脂质代谢紊乱，打破由脂质异常诱发炎症、进而加剧脂质紊乱的恶性循环，从而体现“化浊”与“解毒”相兼的作用。

当脂质代谢紊乱进一步发展并伴随氧化应激增强时，脂质过氧化及铁死亡成为病理性脂质产生神经毒性的重要环节。活血荣络方能通过核孤儿受体家族 4A1（nuclear orphan receptor family 4A1，NR4A1）介导激活 xCT/GPX4 抗氧化轴，抑制神经元铁死亡[44]。星箐承气汤能通过激活 SLC7A11/GPX4 信号通路抑制铁死亡[45]。当归芍药散可通过 AMPK 通路调节脂质代谢并减轻氧化损伤、抑制神经元铁死亡[46]。首荟通便胶囊通过调节肠道菌群及其产生的短链脂肪酸，改善脑组织脂肪酸代谢紊乱，并抑制脂质氧化应激所介导的铁死亡[47]。此外，黄连素可通过抑制 JNK-P38MAPK 通路调控脂质代谢、激活自噬并抑制铁死亡，从而减轻脂质过氧化及神经炎症[48]。人参皂苷 Rg1 可通过调控脑内铁稳态，减轻少突胶质细胞脂质过氧化损伤[49]。

随着中医药对 AD 脂质代谢紊乱研究的不断深入，发掘并筛选能够调节脂质代谢的方剂与中药活性成分，并深入阐明其在改善 AD 认知功能方面的作用机制，已成为当前中医药研究的热点方向，具有广阔的前景。

5 小 结

脂质代谢紊乱的病理机制与中医“虚损—浊毒”理论在病因病机上存在密切关联。基于“虚损—浊毒”理论，将中医学对 AD 的认识与现代医学关于脂质代谢异常的研究相结合，不仅有助于深入阐明 AD 的发病机制，也为后续机制与临床研究提供一定思路。这为系统阐释“肾虚为本，浊毒为标”和“浊由虚生、因浊致损”等核心病机在 AD 发生发展中的作用提供了新的视角，有助于深化中医对 AD 病理机制的认识。目前脂质代谢紊乱在 AD 发病机制中的研究仍处于初步阶段。脂质代谢由多种信号通路调控，且脑内脂质代谢又具有高度复杂性，使在疾病进程中寻找有效干预靶点尤为困难。而中医药治疗 AD 具有整体调节、多通路协同及多靶点干预的显著优势，在改善脂质代谢紊乱及缓解认知障碍方面显示出一定潜力。未来研究可基于“虚损—浊毒”理论，进一步筛选具有调控脂质代谢功能的中药活性成分及复方，在研究设计中同步整合中医证候评价、脂质组学分析、AD 核心生物标志物检测及认知功能评估，同时注意区分动物

实验与临床研究之间的证据层级，避免结论过度外推，从而为中西医结合防治AD提供更为严谨的科学依据。

参考文献

[1] 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[J]. The Lancet, Public Health, 2022, 7(2): e105-e125.

[2] 中国老年保健协会阿尔茨海默病分会，中国中药协会脑病药物研究专业委员会.阿尔茨海默病中西医结合诊疗中国专家共识[J].中华行为医学与脑科学杂志，2024，33(2)：97-108.

[3] He S, Xu Z, Han X. Lipidome disruption in Alzheimer's disease brain: Detection, pathological mechanisms, and therapeutic implications[J]. Mol Neurodegener, 2025, 20(1): 11.

[4] Guo T, Zhang D, Zeng Y, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 40.

[5] Liu L C, Liang J Y, Liu Y H, et al. The Intersection of cerebral cholesterol metabolism and Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic prospects[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e30523.

[6] 李娜娜，张芮铭，沙中玮，等. 基于"浊邪害清"理论探讨轻度认知障碍的病机与辨治[J]. 中医杂志，2023，64(4)：346-349.

[7] 何伟. 构建中医浊邪理论体系框架的初步探讨[J]. 中医杂志，2015，56(21)：1801-1803.

[8] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. 中国中西医结合杂志，1997，17(4)：195-196.

[9] 苏芮，韩振蕴，范吉平，等. "毒损脑络"理论在阿尔茨海默病中医研究领域中的意义[J]. 中医杂志，2011，52(16)：1370-1371.

[10] Yoon J H, Seo Y, Jo Y S, et al. Brain lipidomics: From functional landscape to clinical significance[J]. Sci Adv, 2022, 8(37): eadc9317.

[11] Gao M, Bai J, Lou F, et al. Loss of MFE-2 impairs microglial lipid homeostasis and drives neuroinflammation in Alzheimer's pathogenesis[J]. Nat Aging, 2025, 5(11): 2279-2296.

[12] Yin F. Lipid metabolism and Alzheimer's disease: Clinical evidence, mechanistic link and therapeutic promise[J]. FEBS J, 2023, 290(6): 1420-1453.

[13] Inoue Y, Wang H, Heckman M G, et al. Impact of APOE on cerebrovascular lipid profile in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2025, 150(1): 39.

[14] Ahmed H, Wang Y, Griffiths W J, et al. Brain cholesterol and Alzheimer's disease: Challenges and opportunities in probe and drug development[J]. Brain, 2024, 147(5): 1622-1635.

[15] Tong B, Ba Y, Li Z, et al. Targeting dysregulated lipid metabolism for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Current advancements and future prospects[J]. Neurobiol Dis, 2024, 196: 106505.

[16] Yu H, Chen J, Wang F, et al. Capsaicin alleviates autophagy-lysosomal dysfunction via PPARA-mediated V-ATPase subunit ATP6V0E1 signaling in 3xTg-AD mice[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(39): e02707.

[17] Popp J, Lewczuk P, Kölsch H, et al. Cholesterol metabolism is associated with soluble amyloid precursor protein production in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2012, 123(2): 310-316.

[18] Blanchard J W, Akay L A, Davila-Velderrain J, et al. APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes[J]. Nature, 2022, 611(7937): 769-779.

[19] Roca-Agujetas V, Barbero-Camps E, de Dios C, et al. Cholesterol alters mitophagy by impairing optineurin recruitment and lysosomal clearance in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2021, 16(1): 15.

[20] Sun Y, Wei K, Liao X, et al. Lipid metabolism in microglia: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities for neurodegenerative diseases (Review)[J]. Int J Mol Med, 2025, 56(3): 139.

[21] Li T, He H, Zhang E, et al. The physiological and pathological effects of sphingolipid metabolism and signaling in the central nervous system[J]. Brain Pathol, 2026, 36(1): e70033.

[22] Crivelli S M, Giovagnoni C, Visseren L, et al. Sphingolipids in Alzheimer's disease, how can we target them?[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 159: 214-231.

[23] Xing B, Wang R, Kou T, et al. Unraveling tissue-specific fatty acid biosynthesis and inter-tissue crosstalk in mice through stable-isotope tracing metabolomics[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(31): e03662.

[24] Lukiw W J, Cui J G, Marcheselli V L, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease[J]. J Clin Invest, 2005, 115(10): 2774-2783.

[25] Orr S K, Palumbo S, Bosetti F, et al. Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation[J]. J

Neurochem, 2013, 127(3): 378-393.

[26] Kao Y C, Ho P C, Tu Y K, et al. Lipids and Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1505.

[27] Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease[J]. Nature, 2019, 570(7761): 332-337.

[28] 叶锋浩, 蒋宜伟, 张业松, 等. "津液为膏, 内渗于骨"理论探讨脂质稳态与骨质疏松的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(10): 1523-1528.

[29] Ranasinghe A D, Hla T. Endothelial gateways for brain lipid uptake and metabolism[J]. J Clin Invest, 2025, 135(19): e198352.

[30] 季春林, 郭蕾, 佟志, 等. 气虚浊留与浊病[J]. 中国医药指南, 2009, 7(18): 38-39.

[31] 闵冬雨, 刘勇明, 谢思梦, 等. 基于脂质代谢异常探析从痰论治阿尔茨海默病作用机理[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 17-20.

[32] 李娜, 高永红, 高颖, 等. 基于小胶质细胞介导的突触修剪功能探讨缺血性中风"毒损脑络"理论的病机内涵[J]. 中国中医基础医学杂志, 2026, 32(2): 234-239.

[33] Mapstone M, Cheema A K, Fiandaca M S, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults[J]. Nat Med, 2014, 20(4): 415-418.

[34] 孙悦, 马进. 中医药调节信号通路治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(10): 199-203.

[35] 王智贤, 胡国恒. 阿尔兹海默病中医辨治研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(5): 155-157.

[36] Liu B, Chen B, Yi J, et al. Liuwei Dihuang decoction alleviates cognitive dysfunction in mice with D-galactose-induced aging by regulating lipid metabolism and oxidative stress via the microbiota-gut-brain axis[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 949298.

[37] 姚辛敏, 关慧波. 经典名方地黄饮子的现代应用研究进展[J]. 黑龙江医药, 2025, 38(1): 71-75.

[38] Yi M, Zhang C, Zhang Z, et al. Integrated metabolomic and lipidomic analysis reveals the neuroprotective mechanisms of Bushen Tiansui formula in an Aβ1-42-induced rat model of Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5243453.

[39] Tian M, Zhou F, Teng Z, et al. Curcumin ameliorates lipid metabolic disorder and cognitive dysfunction via the ABCA1 transmembrane transport system in APP/PS1 double transgenic mice[J]. Journal of Integrative Neuroscience, 2021, 20(4): 895-903.

[40] Li Z, Long C, Tao J, et al. Didang decoction improves gut microbiota and cognitive function in TDACD rats: combined proteomics and 16S rRNA sequencing[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2025, 142: 156758.

[41] Hu Q, Shen P, Bai S, et al. Metabolite-related antidepressant action of diterpene ginkgolides in the prefrontal cortex[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2018, 14: 999-1011.

[42] 赵克武, 张宁, 董晓红, 等. 补阳还五汤防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(8): 2843-2852.

[43] Chen Y, Peng M, Li W, et al. Inhibition of inflammasome activation via sphingolipid pathway in acute lung injury by huanglian jiedu decoction: an integrative pharmacology approach[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2022, 107: 154469.

[44] Ma Q, Luo L, Liao Y, et al. Protecting the brain from stroke: huoxue rongluo formula (HXRLF) targets ferroptosis for neuroprotection[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 353(Pt A): 120329.

[45] Liu H, Yue Q, Zhang W, et al. Xinglou chengqi decoction protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via SLC7A11/GPX4 signaling[J]. Advanced Biology, 2024, 8(11): e2400180.

[46] Gong K, Zhou S, Xiao L, et al. Danggui shaoyao san ameliorates alzheimer's disease by regulating lipid metabolism and inhibiting neuronal ferroptosis through the AMPK/Sp1/ACSL4 signaling pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1588375.

[47] Wei F, Zhou J, Pan L, et al. Integrative microbiomics, proteomics and lipidomics studies unraveled the preventive mechanism of shouhui tongbian capsules on cerebral ischemic stroke injury[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 337(Pt 2): 118874.

[48] Sun C, Gao X, Sha S, et al. Berberine alleviates alzheimer's disease by activating autophagy and inhibiting ferroptosis through the JNK-p38MAPK signaling pathway[J]. International Immunopharmacology, 2025, 155: 114550.

[49] Chen Y, Li Y Y, Wang S, et al. Ginsenoside Rg1 plays a neuroprotective role in regulating the iron-regulated proteins and against lipid peroxidation in oligodendrocytes[J]. Neurochemical Research, 2022, 47(6): 1721-1735.

(收稿日期: 2026-06-16)
[编辑: 韩晗]