

从肾论治中药调控线粒体功能障碍治疗阿尔兹海默病研究进展

薛涛涛^{1,2}, 史宏亮^{1,2}, 尹伊君^{1,2}, 刘爽^{1*}

¹天津中医药大学第二附属医院脑病针灸中心, 天津

²天津中医药大学研究生院, 天津

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月13日

摘要

阿尔兹海默病(AD)是一种神经退行性疾病, 其病理机制与线粒体功能障碍密切相关。中医理论认为“肾精亏虚”导致“髓海不足”, 与AD的认知功能衰退高度契合。本文系统阐述了“肾-线粒体-脑”轴的现代生物学基础, 提出肾精、肾气、肾阳、肾阴分别与线粒体DNA完整性、质量控制、能量代谢和抗氧化功能相对应。进一步综述了补肾类中药(如六味地黄丸、肉苁蓉、地黄饮子等)通过多靶点机制, 包括修复线粒体结构、抑制氧化应激、调节动力学平衡、促进自噬与生物合成等, 改善线粒体功能, 进而干预AD病理进程的研究进展, 为中西医结合治疗AD提供了新的理论依据与策略方向。

关键词

阿尔兹海默病, 线粒体, 线粒体功能障碍, 中药, 从肾论治

Research Progress on the Treatment of Alzheimer's Disease by Regulating Mitochondrial Dysfunction with Traditional Chinese Medicine Based on Kidney Theory

Taotao Xue^{1,2}, Hongliang Shi^{1,2}, Yijun Yin^{1,2}, Shuang Liu^{1*}

¹Acupuncture Center for Cerebral Diseases, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 薛涛涛, 史宏亮, 尹伊君, 刘爽. 从肾论治中药调控线粒体功能障碍治疗阿尔兹海默病研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2742-2755. DOI: 10.12677/acm.2026.162686

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder whose pathological mechanisms are closely associated with mitochondrial dysfunction. Traditional Chinese medicine theory posits that "deficiency of kidney essence" leads to "insufficiency of the marrow sea", which aligns strongly with the cognitive decline observed in AD. This paper systematically elucidates the modern biological basis of the "kidney-mitochondria-brain" axis, proposing that kidney essence, kidney qi, kidney yang, and kidney yin correspond respectively to mitochondrial DNA integrity, quality control, energy metabolism, and antioxidant function. It further reviews research progress on kidney-tonifying Chinese herbal medicines (such as Liuwei Dihuang Pill, Cistanche deserticola, and Rehmannia Decoction) improving mitochondrial function through multi-target mechanisms. These include repairing mitochondrial structure, inhibiting oxidative stress, regulating kinetic equilibrium, and promoting autophagy and biosynthesis, thereby intervening in the pathological progression of AD. This provides new theoretical foundations and strategic directions for integrated Chinese and Western medicine approaches to treating AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Mitochondria, Mitochondrial Dysfunction, Traditional Chinese Medicine, Treatment Based on Kidney Theory

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以思维能力障碍、记忆力减退及伴随行为人格变化等症状为主的退行性神经疾病[1], 病理过程具有显著的不可逆性。中医将 AD 归为“痴呆”“呆病”和“健忘”等范畴, 临床表现为与脑相关的善忘、生活能力下降、智能缺损(失语、失认、失用、执行不能)等。

根据国家统计局 2023 年数据, 我国当前约有 983 万 AD 患者, 预计到 2050 年 AD 病患将超过 2000 万, 是世界上 AD 患病人口最多、增长速度最快的国家。AD 及其相关痴呆病症不可逆转且缺乏根治手段, 是我国第 5 大致死原因, 年治疗费用将高达 18871.8 亿美元, 给患者家庭和社会带来沉重负担[2]-[4]。

AD 核心病理机制涉及 $A\beta$ 淀粉样蛋白异常沉积和 tau 蛋白过度磷酸化[5], 由此引发淀粉样斑块形成、神经纤维缠结, 并伴随大量神经元丢失、突触损伤及细胞凋亡[6], 病理过程与脑神经元高度相关, 传统医学认为“痴呆”是主导精神、意识和思维活动的脑功能失调。中医藏象理论中肾主骨生髓, 通于脑, 因此肾精亏虚可致髓海不足、脑失所充, 引起认知功能衰退。因此, 脑与肾的关系与 AD 的发病过程密切相关。

AD 的西医治疗以多奈哌齐等胆碱酯酶抑制剂、美金刚等 NMDA 受体拮抗剂[7]和精神行为控制等药物疗法为主。中医多采用中药、针灸或针药结合等方式[8], 其中中药作用机制具有多靶点、多途径的特点(如调节神经内分泌、抗氧化、抗炎、神经保护等, 副作用更少)[9], 而西药多为单一靶点治疗[10][11], 有研究表明, 中药在治疗 AD 疗效方面表现优于西药[9], 因此中药治疗 AD 的潜在价值更高于西药。

研究发现, 在 AD 小鼠模型中, 线粒体功能障碍发生于 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积之前[12], 并与神经元死亡、认知功能下降等 AD 病理特征及临床症状密切相关[13]。中药可通过改善线粒体功能障碍治疗 AD

[14]-[16], 其中“从肾论治”的治法被证实疗效显著[17]。本文旨在系统梳理“从肾论治”理论与线粒体功能之间的生物学联系, 并总结补肾中药在调控线粒体功能、干预 AD 中的研究进展。

2. 线粒体功能障碍与 AD 的关联

线粒体正常运转对神经元功能尤为关键[18], 其功能紊乱导致神经元凋亡并加速 AD 进展。“线粒体级联假说”提出, 线粒体功能异常可能是 AD 的上游驱动因素[19], 机制包括动力学失衡(融合/分裂)[20]、形态学异常[21]、mtDNA 突变[22]、能量代谢障碍[23]、氧化应激加剧[24]、自噬清除能力下降(线粒体自噬)[25]以及线粒体凋亡异常[26], 并最终超出生物发生及合成的代偿能力[27], 从而加剧 A β 和 tau 病理的影响, 进而导致突触功能障碍、认知障碍和记忆力减退, 造成 AD 病情的加剧[28]。

3. 中医“从肾论治”理论与 AD 的关系

《灵枢·经脉》指出“人始生, 先成精, 精成而脑髓生”, 《素问·阴阳应象大论》言“肾生骨髓”, 这说明了肾主骨生髓, 髓能充养脑的关系。现代科学证明[29], 脑通过神经系统和内分泌系统来调控肾脏功能。在病理方面, 慢性肾病(CKD)与 AD 在病理机制上存在重叠, 如肾素-血管紧张素系统(RAS)激活促进神经纤维缠结和 A β 沉积[30]。研究显示[31]-[33], 肾功能下降与 AD 相关生物标志物(如血浆神经丝轻链(NFL)、磷酸化 tau 蛋白(p-tau))和 A β 水平显著相关, 在认知障碍患者中更为明显。此与《灵枢·海论》“髓海不足, 则脑转耳鸣, 懈怠安卧”中的论述相符合。

4. “从肾论治”与线粒体功能的联系

在中医理论中有关肾最核心的观点是肾藏精, 这一过程是由肾精转化为肾气, 肾气又展现出肾阴肾阳两个方面, 将肾的体和用展现出来。分别论述如下:

肾精主导的“先天之本”与线粒体 DNA (mtDNA)完整性及遗传稳定性密切相关。“肾精”是维持人体生命活动的基础物质, 主导生长、发育、生殖与衰老进程。中医认为“肾精”的耗损是衰老的根本原因[34]。线粒体功能随年龄增长而自然衰退, 表现为 mtDNA 突变累积、氧化损伤加剧、能量产生效率下降等, 这被认为是“衰老的线粒体学说”的核心内容[35]。此外, mtDNA 的母系遗传特性, 使其与先天体质及部分遗传病相关, 这与中医“肾为先天之本”的思想相呼应[36]。研究显示, 六味地黄丸可通过增强 OGG1 介导的碱基切除修复, 减少氧化性 mtDNA 损伤[37], 从分子层面印证“填精滋阴”对遗传物质稳定的维护作用。因此, 肾精的盛衰可理解为机体细胞(尤其是线粒体)功能状态与遗传完整性的宏观体现。

肾气的“推动固摄”与线粒体质量控制功能一致。“肾气”由肾精化生, 具有推动、温煦、固摄和气化等功能。其中推动作用可理解为维持细胞内环境稳定与新陈代谢的动态过程。吴忠华证实了肾在维持内环境稳定的重要地位[38]。线粒体质量控制对细胞内环境稳态同样重要: 线粒体动力学维持形态和功能[39]、生物发生和合成补充新线粒体[40]、自噬清除受损线粒体[41], 这些机制共同维持内环境的稳定。从现代生物学角度看, 肾气的功能与线粒体质量控制在维持细胞内环境稳态方面呈现出高度的功能一致性。

肾阳作为“命门之火”, 在功能上可能对应线粒体能量代谢效率。中医理论中将“肾阳”比作人体的“命门之火”, 是维持机体新陈代谢和功能活动的根本动力。肾阳虚表现为畏寒肢冷、精神萎靡、腰膝酸软和性功能减退等, 本质上反映机体能量生成不足与代谢率降低[36]。这与线粒体的核心功能——ATP 生成, 形成了功能上的高度相似性。线粒体功能障碍, 尤其是电子传递链(ETC)效率下降, 会直接导致 ATP 生成减少, 难以满足细胞能量需求, 进而呈现出类似“阳虚”的宏观症状[42]。肾阳虚动物模型普遍呈现 ATP 合酶活性下降、呼吸控制率降低等能量代谢障碍[43][44], 而温补肾阳的右归丸可显著改善线粒体嵴结构、提升膜电位与 ATP 产量, 体现了“阳主温煦”与能量代谢的生物学一致性。因此, 可以将“肾阳”

视为机体线粒体整体功能状态的宏观体现。

肾阴的“濡润制约”功能则与线粒体抗氧化体系高度契合。“肾阴”是机体津液之本，具有滋润、濡养、宁静和制约阳热的功能。肾阴虚则引发“虚火内扰”，出现五心烦热、潮热盗汗、口干咽燥、舌红少苔等表现，属于一种消耗性与代偿性亢进状态。“阴”对“阳”的制约功能，类似于细胞内抗氧化系统对线粒体活性氧(ROS)的调控。线粒体在高效合成 ATP 过程中，会发生电子泄漏并产生 ROS [45]。肾阴虚状态下，Nrf2/HO-1 通路活性下降，SOD、CAT 等抗氧化酶表达受损，导致 ROS 积累与氧化应激[46]。六味地黄丸可通过激活 Nrf2 核转位，增强抗氧化蛋白转录，清除过量 ROS，实现“滋阴降火”的细胞生物学效应。

5. 中医其他脏腑与线粒体功能的关联及肾在 AD 中的核心地位

在中医藏象理论中，心、肝、脾、肺、肾五脏各司其职，共同维持生命活动，其功能的正常发挥均离不开细胞能量代谢的核心场所——线粒体的支持。例如，心主血脉，推动血液运行，依赖于心肌细胞中线粒体持续产生 ATP 以维持心脏搏动；肝主疏泄、藏血，其解毒、合成及储能功能需要肝细胞线粒体提供能量与代谢支持；脾主运化，为气血生化之源，线粒体参与的营养物质代谢与能量转化是其“运化”功能的微观体现；肺主气司呼吸，与线粒体的有氧呼吸和能量生成过程密切相关。由此可见，线粒体作为细胞的“能量工厂”，其功能是五脏共同依赖的生理基础。然而，在阿尔茨海默病(AD)的病理背景下，肾的功能失调占据着更为核心的地位。首先，AD 的核心中医病机为“髓海不足”，而“肾主骨生髓，通于脑”，肾精是充养脑髓的根本物质。肾精亏虚直接导致脑髓失养，这与 AD 神经元退行性变的宏观表现高度一致。其次，AD 属于本虚标实之证，“肾虚”是“本虚”之根，贯穿疾病始终，是痰浊、瘀血等“标实”病理产物产生和蓄积的内在基础。脾、心等脏腑的功能失调，在一定程度上可视为肾虚累及或影响的结果。再者，AD 与衰老密切相关，而中医认为衰老的本质在于“肾精”的自然耗竭，线粒体功能随增龄而衰退正是“肾精亏虚”在细胞层面的重要体现。因此，尽管线粒体是全身细胞共有的细胞器，其功能障碍可能涉及多脏腑，但在 AD 这一特定疾病模型中，从“肾”论治具有更强的针对性和理论依据。“肾-线粒体-脑”功能轴的提出，聚焦于 AD “肾虚髓空”的核心病机，为理解补肾中药改善线粒体功能以治疗 AD 提供了清晰的中西医结合阐释框架。

6. 从肾论治中药及其活性成分对线粒体的调控作用

6.1. 肾精亏虚与线粒体 DNA 损伤及细胞凋亡

“肾精”是构成人体和维持生命活动的最基本物质[47]，分为先天之精与后天之精。先天之精禀受于父母，这部分“精”储藏于肾，是生命的基础；后天之精源于脾胃运化吸收的水谷精微，以濡养脏腑、组织和器官。先天之精与后天之精相互资生、相互为用，共同构成“肾精”。现代研究发现，补肾填精类中药对线粒体 DNA (mtDNA) 的稳定性和细胞凋亡通路具有明确的保护作用。

6.1.1. 保护 mtDNA 完整性

《素问·上古天真论》中明确描述了以“肾气”盛衰为主导的生命节律：“女子七岁，肾气盛，……三七肾气平均……”；“丈夫八岁，肾气实……二八，肾气盛……三八，肾气平均……五八，肾气衰……”这段论述指出，“肾精”化生的“肾气”是推动人体从出生、成长、发育成熟、生殖到最终衰老的根本动力。肾精的充盈与否，直接关系到生殖能力(天癸的产生)以及整个生命周期的健康状态[48] [49]。《黄帝内经》亦言：“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也”强调了肾储存生命本原物质的核心地位[50]。

线粒体功能障碍是衰老的核心标志之一。线粒体 DNA (mtDNA) 是存在于线粒体基质内的独立于细胞核 DNA (nDNA) 的环状双链 DNA 分子。由于其物理位置紧邻产生大量 ROS 的线粒体内膜，并且缺乏像

核 DNA 那样由组蛋白构成的保护性结构以及高效的 DNA 损伤修复机制, mtDNA 相较于 nDNA 对自由基(特别是 ROS)的攻击表现得异常脆弱, 因此更易发生点突变、缺失、断裂等多种形式的损伤[51]。随着年龄增长, mtDNA 会逐渐积累突变和损伤, 导致氧化磷酸化效率下降、活性氧(ROS)产生增加, 进而加剧细胞损伤和功能衰退[52]-[54]。这种能量代谢的衰退被认为是驱动衰老过程和多种年龄相关疾病(如神经退行性疾病、肾脏疾病)的核心机制[55] [56]。

源自父母的“先天之精”, 奠定了个体生命的基础。这与 mtDNA 的母系遗传特性形成了鲜明的呼应。卵母细胞将一套完整的核基因组和几乎全部的线粒体及其 mtDNA 传递给子代, 这批来自母亲的 mtDNA 为新生命的启动提供了最原始、最关键的能量与遗传基础[57]。因此, 可以将卵母细胞中的 mtDNA 及其所代表的能量潜力, 视为“先天之精”在细胞分子水平上的一种生物学载体或功能类似物。其质量和数量, 直接决定了生命的“先天禀赋”。

mtDNA 中唯一的非编码区是 D 环区, mtDNA 的复制与转录, 是最易受氧化损伤而发生变异的区域[58]。研究发现, 在 AD 患者的额叶皮层中, D 环区突变显著增加了 63%, 线粒体 DNA 拷贝数同时下降了 50% [59]。这些 mtDNA 的损伤(突变和拷贝数减少)直接导致编码呼吸链复合物关键亚基的基因表达异常或缺失, 进一步加剧线粒体功能障碍, 形成恶性循环。

而张金凤等发现六味地黄丸提取物可能通过增强线粒体抗氧化能力, 保护线粒体 DNA, 减少线粒体分裂碎片化, 修复受损的线粒体, 回调线粒体膜电位, 恢复神经元 ATP 水平, 减轻 A β 沉积导致的神经元损伤[37], 而中医验方六味地黄丸的功用为“填精滋阴补肾” [60], 这证明了从补肾精在线粒体 DNA 方面的间接作用。

6.1.2. 抑制线粒体途径的细胞凋亡

中医认为衰老的根本原因是肾精的自然耗竭[61]。从现代医学角度看, 肾脏结构改变(如肾小球硬化、肾小管萎缩)和功能下降(如肾小球滤过率降低)会导致代谢废物清除能力减弱, 从而增加全身性衰老风险[62] [63]。因此, “肾精亏虚”的宏观表型(如精力下降、器官功能减退)可以被理解为全身细胞, 特别是高耗能器官细胞, 线粒体功能衰退的系统性后果。

肾精是生殖的物质基础。精子和卵母细胞的成熟与功能维持高度依赖功能完好的线粒体提供 ATP [64]。同时, 细胞凋亡在清除有缺陷的生殖细胞、保障生殖质量方面发挥着关键作用。多项研究显示, 用于治疗不孕不育的补肾中药, 其作用机制与抑制生殖细胞的异常凋亡有关[65]-[67]。

线粒体参与调控的神经细胞的程序性死亡(凋亡)是 AD 神经元丢失的核心病理环节[68]。线粒体通路的发生受 Bcl-2 家族蛋白的调控, 抑凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bax 相互作用调控线粒体外膜的通透性, 使细胞色素 C (Cyto C)从线粒体内释放, 与 Apaf-1 结合, 活化 Caspase-9, Caspase-9 激活 Caspase-3 途径引起细胞凋亡[69] [70]。在 AD 中, A β 等毒性因素可破坏 Bcl-2 家族蛋白的平衡, 激活这条线粒体凋亡通路。而补肾类中药可抑制线粒体凋亡通路中的关键蛋白(如 Bcl-2/Bax、Caspase-3 等), 减少神经元凋亡[71]。有现代研究证明, 淫羊藿苷与山茱萸成分能够抑制线粒体凋亡通路, 减少细胞色素 C 释放, 抑制 caspase-3 激活, 从而抑制神经元凋亡[11] [72]。

6.2. 肾气失司与线粒体质量控制失衡

肾气具有推动、固摄与气化功能, 是维持机体稳态的动力。这与线粒体通过动力学、自噬和生物发生维持自身质量与数量的“质量控制”系统功能高度一致。补肾益气类中药能够多靶点调控这一系统。

线粒体质量控制通过线粒体自噬、线粒体动力学、线粒体生物发生与合成共同维持线粒体稳态。线粒体自噬是一种选择性自噬途径, 通过自噬体吞噬并降解受损或去极化的线粒体, 其功能障碍可导致脑

内 Tau 蛋白蓄积, 从而促进阿尔茨海默病(AD)的发生[73]-[75]。线粒体动力学依赖融合蛋白(如 Mfn1、Mfn2、Opa1)和分裂蛋白(如 Drp1)调控线粒体分裂与融合平衡, AD 患者及模型小鼠中表现为过度分裂、融合蛋白减少而分裂蛋白增加[76]-[78]。线粒体生物发生通过生成新线粒体以替换受损线粒体, 这一再生过程主要由 CREB/PGC-1 α 通路调控, 从而维持细胞内稳态[79]。

“气化”作为动态平衡过程, 涉及物质转化与能量流动。线粒体动力学(融合与分裂)可类比为气化的“阴阳”调节: 融合代表整合、修复与高效(阴), 分裂代表新生、分离与清除(阳), 二者平衡对应“阴平阳秘”。线粒体生物发生与自噬的平衡则类似气化中的“新陈代谢”: 生物发生生成新的功能单元, 自噬清除衰老无用之物, 共同维持线粒体功能年轻高效。肾“泌别清浊”功能在细胞层面可与线粒体自噬类比: 后者特异性清除功能失常的线粒体(浊物), 保留健康线粒体(清者), 净化细胞内环境, 防止 ROS 和炎症因子等“浊毒”内生。当线粒体自噬功能下降, 受损线粒体堆积, 细胞功能受损, 宏观上就表现为肾脏排泄“浊物”的功能下降, 即“气化失司”。

黄酮(euxanthone, 简称 EUX)是一种从远志中提取的黄酮类衍生物, 展现出对永久性结扎双侧颈总动脉所诱导的线粒体氧化应激及分解过程的显著抑制作用。具体而言, 它能够促使 Bnip1、Beclin53、Pink3、Parkin、p3、Bax、Caspase-3 以及 LC3II/I 等关键分子的表达回归至正常水平。据此, 通过应用 EUX 进行治疗, 可以有效调控由线粒体断裂与氧化应激所触发的线粒体自噬及细胞凋亡过程[80]。锁阳醋酸乙酯提取物(ECS)可显著上调 AD 模型中 Mfn1、Opa1 蛋白表达水平, 下调 DRP1 蛋白表达水平, 推测 ECS 可通过调节线粒体动力学失衡, 显著改善 AD 模型小鼠的行为学[81]。山茱萸可能通过调节线粒体融合分裂和氧化应激来改善 A β 25-35 诱导 AD 小鼠的认知功能障碍和突触损伤[82]。地黄饮子通过激活 AD 大鼠 CREB/PGC-1 α 信号通路, 提高线粒体生物合成能力, 增加线粒体呼吸链酶系活性, 改善线粒体功能损伤, 同时通过增强抗氧化酶系活性, 发挥提高机体抗氧化损伤, 从而改善 AD 大鼠学习记忆和工作记忆能力[83]。滋肾方可以通过上调 PINK8、Parkin 和 PGC-1 α 表达来逆转 SAMP1 小鼠的神经元线粒体丢失, 同时调节线粒体自噬和线粒体生物发生, 从而维持线粒体稳态[84]。

6.3. 肾阳不足与线粒体能量代谢及形态学异常

肾阳为“命门之火”, 是机体能量代谢的原动力。肾阳虚衰常表现为能量代谢低下。温补肾阳中药的核心作用之一是改善线粒体的能量生成效率和结构。

6.3.1. 改善线粒体能量代谢

肾脏的精密滤过、重吸收和分泌功能依赖大量 ATP 供应[85]-[87]。这些能量主要由肾小管上皮细胞中丰富的线粒体提供。“肾阳虚”或“肾阳不足”, 在细胞层面即表现为线粒体功能障碍, 包括 ATP 生成不足、氧化应激加剧及细胞功能衰退, 最终导致肾脏生理功能下降, 甚至促进慢性肾脏病(CKD)的发生与发展[85] [88] [89]。尽管目前缺乏直接证据表明肾脏特异性的线粒体功能障碍直接导致 AD, 但流行病学研究已明确指出, CKD 患者罹患认知障碍和 AD 的风险显著增高[90]。

大脑约占成人体重 2%, 却消耗静息状态下总能量的 20%左右。这一高能耗过程高度依赖线粒体氧化磷酸化以产生 ATP。线粒体能量代谢障碍会严重影响认知、记忆等高级神经功能。研究指出, 线粒体能量代谢障碍是 AD 的潜在病理特征[23]。FDG-PET 影像研究也显示, AD 患者脑内存在广泛葡萄糖代谢低下[91], 反映线粒体功能严重受损。能量供应不足直接影响突触可塑性和神经递质功能, 成为认知减退的重要机制[92]。

肉苁蓉[93]具有“补肾阳, 益精血”功效, 归“肾、大肠经”, 相关研究[94] [95]表明肉苁蓉能够改善 AD 模型中的神经功能和临床症状。武晓蓉[96]等的文章指出肉苁蓉及其提取物具有明确的神经保护作用, 而在衰老或应激模型中肉苁蓉提取物被证明能够增强线粒体的能量代谢功能, 如提高 ATP 酶活性

和呼吸控制率[97]-[99]。由此可推测肉苁蓉保护神经,改善AD症状的机制之一与线粒体能量代谢密切相关。

6.3.2. 修复线粒体超微结构

许翠萍[100]等发现补肾中药可以改善肾阳虚小鼠肾上腺细胞线粒体肿胀和结构异常。而在生理或高代谢需求状态下,线粒体嵴通常呈现为排列规整、数量繁多、结构致密的板层状结构[101]。这种形态保证了最大的内膜表面积和最优化的呼吸链超复合体组装,从而实现最高效的ATP生成。这可以被视为“肾阳充足”的微观形态学基础。在细胞应激、老化或病理状态下,线粒体嵴会发生显著的负向变化,如数量减少、排列紊乱、断裂、空泡化,甚至完全消失,同时线粒体自身可能出现肿胀[102]-[104]。这种嵴结构的破坏,直接导致ATP合成效率急剧下降,活性氧(ROS)生成增加,并可能启动细胞凋亡程序[101]。这可以被视为“肾阳不足”的细胞层面核心病理改变。

线粒体的正常形态结构是其行使复杂功能的重要物质基础。相关研究表明,即便是处于疾病早期阶段的AD患者,其脑组织内线粒体的超微结构,包括线粒体膜(外膜和内膜)以及线粒体与内质网之间密切相关联的膜结构(线粒体相关内质网膜, MAM),均已发生了可被观测到的显著病理性变化[105]。这些微观层面的形态学异常具体表现为线粒体肿胀(体积增大,基质稀释)、空化(内部出现空洞)以及特征性的线粒体嵴(内膜向内折叠形成的结构,是呼吸链复合物组装场所)发生断裂、减少甚至消失等破坏性改变。

毛蕊花糖苷是中药地黄中的活性成分,蔡雪莹[106]在用A β 1-42处理的U251细胞中观察到线粒体电子密度增加、线粒体嵴断裂、空化等线粒体形态学的不良变化,而在毛蕊花糖苷(Verbascoside, VB)处理后得到了部分缓解,且相较于0.25 μ M的VB,1 μ M的VB使U251细胞中的线粒体结构得到了明显改善,提示毛蕊花糖苷可通过改善线粒体超微结构保护线粒体功能。

6.4. 肾阴亏虚与线粒体抗氧化系统功能减弱

肾阴具有滋润、制约阳热的功能,类似于抗氧化系统清除活性氧(ROS)的作用。在正常的生理状态下,机体细胞内活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)或活性氮(Reactive Nitrogen Species, RNS)的生成速率与其被内源性抗氧化防御系统清除的速率之间,维持着一种精妙的动态平衡。当各种内外因素导致ROS/RNS的生成速率持续性、显著性地超过机体自身的抗氧化清除能力时,这种平衡即被打破,从而引发有害的氧化应激(Oxidative Stress)状态[107]。线粒体作为细胞进行有氧呼吸的主要场所,同时也是细胞内源性ROS产生的最主要源头,当线粒体功能受损时,会导致活性氧(ROS)的产生增多[6][108]。过量的ROS可以引起氧化应激,损伤线粒体膜结构,引起线粒体细胞色素c释放而造成细胞凋亡的发生,上调A β 表达、上调P-Tau蛋白表达及损伤线粒体DNA等生物分子,进一步促进AD的发生发展[6][109]。

《本草经疏》言“枸杞子……为肝肾真阴不足、劳乏内热补益之要药”。枸杞提取物能够激活SKN-1调控的抗氧化途径,抑制ROS过量产生,阻止A β 形成并保护线粒体[110]。地黄益智方具有补肾生髓、滋阴补血的功效,甄蓉蓉[111]等通过动物实验证实,该方可激活Nrf2/ARE信号通路,上调抗氧化酶(如SOD、CAT)表达,减轻氧化应激,从而抑制了AD小鼠的海马神经元凋亡。

6.5. 肾虚致浊：病理产物的延伸

“肾浊”被视为阿尔茨海默病(AD)的重要病机之一。多项研究指出,AD与“肾虚”及“肾精不足”密切相关,而“肾浊”则是其病理表现[112]-[114]。中医将氧自由基归为“肾浊”的一种形式,认为“肾浊上扰”可扰乱心神,影响脑功能,导致记忆障碍[112]。吴素素等[115]进一步提出,AD的病机核心为“肾虚-浊瘀-毒损”,其中“浊瘀”是疾病进展的关键病理因素。“肾浊”不仅属病理产物,更是促进病情进展的重要因素。“肾主泄浊”的概念[116],认为肾脏具有排出体内代谢废物的功能,若此功能失

调则会导致“浊毒内停”，这与“泄肾浊”有相似的内涵。“浊邪”或“血浊”理论进一步丰富了这一认识，被认为与高脂血症、AD 等多种现代疾病相关，常与“痰浊”“瘀浊”“毒浊”等交织为病[117]-[119]。

益肾化浊汤(YHD)是一种用于治疗轻度阿尔茨海默病的中药复方，其组成包括：淫羊藿、女贞子、补骨脂、何首乌、黄芪、川芎和石菖蒲[120]。研究显示，YHD 可通过诱导自噬促进 $A\beta$ 1-42 清除，改善 SAMP8 小鼠记忆障碍，并保护线粒体结构，缓解嵴和膜结构的模糊[121]。另有研究表明，“益肾化浊针灸-艾灸”可抑制 AD 大鼠海马区线粒体 CypD 表达，从而减少 mPTP 开放，减轻线粒体损伤与细胞凋亡，对 AD 防治具有潜在价值[122][123]。CypD(亲环蛋白 D)为 mPTP 的关键调控因子，其抑制有助于维持线粒体功能。

7. 总结

近年研究表明，补肾中药可通过多靶点、多层次机制协同调控线粒体功能，其作用模式主要包括三类：一是结构修复型，如地黄中的毛蕊花糖苷可逆转 $A\beta$ 诱导的线粒体嵴断裂与空化，改善超微结构[106]；肉苁蓉提取物则能提升线粒体膜电位，维持离子梯度完整性[96]-[99]。二是代谢调节型，锁阳提取物通过调控 Mfn1/Opa1 与 Drp1 表达，纠正线粒体融合/分裂失衡[81]；山茱萸成分则调节 Bcl-2/Bax 比例，抑制线粒体凋亡通路[82]。三是清除保护型，益肾化浊方通过增强 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬促进 $A\beta$ 清除[121]；枸杞提取物可激活 SKN-1 同源通路，增强抗氧化防御能力[110]。这些机制共同构成“补肾填精-结构修复-代谢调节-损伤清除-认知改善”的完整通路，体现了中药多靶点整合调控的优势。

本文系统构建了“肾-线粒体-脑”功能轴的理论框架，从分子层面阐释了肾精、肾气、肾阴、肾阳分别对应线粒体 DNA 完整性、质量控制、能量代谢及抗氧化功能。研究证实，补肾中药通过结构修复、代谢调节与清除保护三类机制多靶点改善线粒体功能障碍，从而延缓阿尔兹海默病(AD)进展。目前学界已基本认同“肾虚-线粒体衰退-认知下降”的关联性，但在具体机制、药效物质及临床转化方面仍有争议。未来研究应聚焦于肾虚证本质的生物学基础、中药调控过程的实时可视化，以及中西医结合诊断体系的建立，以推动“从肾论治”AD 的精准化与国际化。

综上，中医“从肾论治”理论与 AD 中线粒体功能障碍密切相关。“肾-线粒体-脑”轴将肾精对应线粒体 DNA 与遗传潜能，肾阳对应 ATP 生成功能，肾气和肾阴对应内环境稳态功能与抗氧化，为中西医在 AD 机制研究中的对话提供了理论桥梁。多种补肾中药(如六味地黄丸、肉苁蓉等)可经多途径保护 mtDNA、调节动力学蛋白、增强生物合成、促进自噬清除并减轻氧化应激，从而全面改善线粒体功能，延缓神经元死亡与认知衰退，显示出“从肾论治”在 AD 防治中的独特潜力。

利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

天津市教委科研计划项目，基于调控 AMPK/mTOR 信号轴介导线粒体功能紊乱探讨益肾化浊法中药复方及拆方治疗阿尔兹海默病作用机制研究，(2021ZD023)。

参考文献

- [1] Khan, S., Barve, K.H. and Kumar, M.S. (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **18**, 1106-1125. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>
- [2] Zhang, Y., Li, Y. and Ma, L. (2020) Recent Advances in Research on Alzheimer's Disease in China. *Journal of Clinical*

- Neuroscience*, **81**, 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.018>
- [3] 徐勇, 王军, 王虹峥, 等. 2023 中国阿尔茨海默病数据与防控策略[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2023, 6(3): 175-192, 173.
- [4] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 317-337.
- [5] Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P.S., *et al.* (2013) Tracking Pathophysiological Processes in Alzheimer's Disease: An Updated Hypothetical Model of Dynamic Biomarkers. *The Lancet Neurology*, **12**, 207-216. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70291-0)
- [6] 张仁娟, 周远忠, 申旭波. 线粒体功能障碍在阿尔兹海默病中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(4): 518-522.
- [7] 刘雨辉, 卜先乐, 马辛, 等. 阿尔茨海默病药物治疗指南[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2025, 8(1): 8-16.
- [8] Liu, Z., Guan, R., Bu, F. and Pan, L. (2022) Treatment of Alzheimer's Disease by Combination of Acupuncture and Chinese Medicine Based on Pathophysiological Mechanism: A Review. *Medicine*, **101**, e32218. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032218>
- [9] Shan, T., Yan, L. and Hui, W. (2023) Meta-Analysis of the Efficacy of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Frontiers in Medicine*, **5**, 118-126.
- [10] Deng, C., Chen, H., Meng, Z. and Meng, S. (2022) Roles of Traditional Chinese Medicine Regulating Neuroendocrinology on AD Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 955618. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.955618>
- [11] 李林, 张兰. 综述: 中药治疗阿尔茨海默病的作用特点[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(8): 816-828.
- [12] Zhao, X., Lu, M., Yuan, D., Xu, D., Yao, P., Ji, W., *et al.* (2019) Mitochondrial Dysfunction in Neural Injury. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 30. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00030>
- [13] Swerdlow, R.H. (2020) The Mitochondrial Hypothesis: Dysfunction, Bioenergetic Defects, and the Metabolic Link to Alzheimer's Disease. *International Review of Neurobiology*, **154**, 207-233.
- [14] 曹珊, 陈智慧, 秦静琪, 等. 中药及其有效成分治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 258-268.
- [15] Wang, W., Zhao, F., Ma, X., Perry, G. and Zhu, X. (2020) Mitochondria Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Recent Advances. *Molecular Neurodegeneration*, **15**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00376-6>
- [16] 管秀菊, 王康锋, 毕淑月, 等. 中医药调控线粒体功能异常治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1486-1490.
- [17] 朱超, 张正, 朱友松, 等. 基于“肾脑相济”理论与线粒体稳态相关性探讨补肾方药治疗阿尔茨海默病的机制[J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(7): 806-810.
- [18] Han, S., Zhang, M., Jeong, Y.Y., Margolis, D.J. and Cai, Q. (2021) The Role of Mitophagy in the Regulation of Mitochondrial Energetic Status in Neurons. *Autophagy*, **17**, 4182-4201. <https://doi.org/10.1080/1548627.2021.1907167>
- [19] Swerdlow, R.H., Burns, J.M. and Khan, S.M. (2014) The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis: Progress and Perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1842**, 1219-1231. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.09.010>
- [20] Liao, Z., Zhang, Q., Ren, N., Zhao, H. and Zheng, X. (2024) Progress in Mitochondrial and Omics Studies in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1418939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1418939>
- [21] Zaninello, M., Baptista, P. and Duarte, F.V. (2024) Mitochondrial Dynamics and mRNA Translation: A Local Synaptic Tale. *Biology*, **13**, Article 746. <https://doi.org/10.3390/biology13090746>
- [22] Ben Salem, N., Boussetta, S., de Rojas, I., Moreno-Grau, S., Montreal, L., Mokni, N., *et al.* (2021) Mitochondrial DNA and Alzheimer's Disease: A First Case-Control Study of the Tunisian Population. *Molecular Biology Reports*, **49**, 1687-1700. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06978-7>
- [23] Gu, W., Cong, X., Pei, Y., Che Ajuyo, N.M., Min, Y. and Wang, D. (2024) Impaired Mitochondrial Energy Metabolism Regulated by p70S6K: A Putative Pathological Feature in Alzheimer's Disease. *Metabolites*, **14**, Article 369. <https://doi.org/10.3390/metabo14070369>
- [24] Dhapola, R., Beura, S.K., Sharma, P., Singh, S.K. and HariKrishnaReddy, D. (2024) Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Current Knowledge of Signaling Pathways and Therapeutics. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09021-z>
- [25] Eshraghi, M., Adlimoghaddam, A., Mahmoodzadeh, A., Sharifzad, F., Yasavoli-Sharahi, H., Lorzadeh, S., *et al.* (2021) Alzheimer's Disease Pathogenesis: Role of Autophagy and Mitophagy Focusing in Microglia. *International Journal of*

- Molecular Sciences*, **22**, Article 3330. <https://doi.org/10.3390/ijms22073330>
- [26] Kalra, R.S., Kandimalla, R. and BK, B. (2022) Editorial: Apoptosis, Autophagy, and Mitophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease: Evolving Emergence and Mechanisms. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article 1049914. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1049914>
- [27] Galindo, M.F., Ikuta, I., Zhu, X., Casadesus, G. and Jordán, J. (2010) Mitochondrial Biology in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Journal of Neurochemistry*, **114**, 933-945. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06814.x>
- [28] Chakravorty, A., Jetto, C.T. and Manjithaya, R. (2019) Dysfunctional Mitochondria and Mitophagy as Drivers of Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, Article 311. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00311>
- [29] Castellani, S., Ungar, A., Cava, G.L., Cantini, C., Stefanile, C., Camaiti, A., et al. (1997) Renal Adaptation to Stress: A Possible Role of Endothelin Release and Prostaglandin Modulation in the Human Subject. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **129**, 462-469. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(97\)90080-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(97)90080-9)
- [30] Ma, K., Zheng, Z. and Meng, Y. (2023) Pathogenesis of Chronic Kidney Disease Is Closely Bound up with Alzheimer's Disease, Especially via the Renin-Angiotensin System. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 1459. <https://doi.org/10.3390/jcm12041459>
- [31] Stocker, H., Beyer, L., et al. (2023) Association of Kidney Function with Development of Alzheimer Disease and Other Dementias and Dementia-Related Blood Biomarkers. *JAMA Network Open*, **6**, e2252387.
- [32] Hajjar, I., Neal, R., Yang, Z. and Lah, J.J. (2024) Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Kidney Function in Normal and Cognitively Impaired Older Adults. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **16**, e12581. <https://doi.org/10.1002/dad2.12581>
- [33] Wang, N., Ma, Y., Liang, X., Fa, W., Tian, X., Liu, C., et al. (2024) Association of Dementia with Impaired Kidney Function and Plasma Biomarkers: A Population-Based Study. *European Journal of Neurology*, **31**, e16488. <https://doi.org/10.1111/ene.16488>
- [34] 程子昭, 张兰. 线粒体功能障碍在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 514.
- [35] 肖毅, 谭从娥. 补肾类中药通过线粒体途径干预衰老的研究进展[J]. 环球中医药, 2024, 17(5): 953-958.
- [36] 乔卫龙. 基于线粒体母系遗传研究肾阳虚体质能量代谢低下的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [37] 张金凤, 佟玉良, 王加朋, 等. 六味地黄丸对秀丽隐杆线虫 AD 模型线粒体损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 18-25.
- [38] 吴忠华. 肾在调节内环境稳定中的作用[J]. 生物学通报, 1987(1): 24-27.
- [39] Huang, J., Liang, Y. and Zhou, L. (2023) Natural Products for Kidney Disease Treatment: Focus on Targeting Mitochondrial Dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1142001. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1142001>
- [40] Pedriali, G., Ramaccini, D., Bouhamida, E., Wieckowski, M.R., Giorgi, C., Tremoli, E., et al. (2022) Perspectives on Mitochondrial Relevance in Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 1082095. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1082095>
- [41] Yang, K., Yan, Y., Yu, A., Zhang, R., Zhang, Y., Qiu, Z., et al. (2023) Mitophagy in Neurodegenerative Disease Pathogenesis. *Neural Regeneration Research*, **19**, 998-1005. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.385281>
- [42] 潘承政, 韦袁政. Na⁺-K⁺-ATP 酶活性与阳虚证的内在联系探讨[J]. 环球中医药, 2013, 6(11): 851-853.
- [43] 张巍岚, 谭从娥. 右归丸对肾阳虚证大鼠肾脏线粒体功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(8): 73-76.
- [44] 安冬, 梁永林, 李璐, 等. 右归丸及其拆方对肾阳虚大鼠肝线粒体能量代谢变化的影响[J]. 中成药, 2022, 44(3): 948-951.
- [45] Zdanowicz, A. and Grosicka-Maciąg, E. (2024) The Interplay between Autophagy and Mitochondria in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 9143. <https://doi.org/10.3390/ijms25179143>
- [46] 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.
- [47] 杜立英. 基于象思维及系统思维对肾藏象理论科学内涵的研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
- [48] 肖志, 夏天, 赵志梅, 等. 从“肾主生殖”论卵巢储备功能降低所致不孕[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(5): 341-343.
- [49] 杨亚楠, 杨琪, 崔楠, 等. 基于肾藏精主生殖理论辨治卵巢储备功能减退临证思路发微[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 944-946.

- [50] 王绍臣. 《黄帝内经》中“肾者, 主蛰, 封藏之本, 精之处也”理论验证应用举隅[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(18): 55-56, 75.
- [51] Boczonadi, V., Ricci, G. and Horvath, R. (2018) Mitochondrial DNA Transcription and Translation: Clinical Syndromes. *Essays in Biochemistry*, **62**, 321-340. <https://doi.org/10.1042/ebc20170103>
- [52] Kujoth, G.C., Hiona, A., Pugh, T.D., Someya, S., Panzer, K., Wohlgemuth, S.E., *et al.* (2005) Mitochondrial DNA Mutations, Oxidative Stress, and Apoptosis in Mammalian Aging. *Science*, **309**, 481-484. <https://doi.org/10.1126/science.1112125>
- [53] Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbrink, J.N., Rovio, A.T., Bruder, C.E., *et al.* (2004) Premature Ageing in Mice Expressing Defective Mitochondrial DNA Polymerase. *Nature*, **429**, 417-423. <https://doi.org/10.1038/nature02517>
- [54] Wallace, D.C. (2005) A Mitochondrial Paradigm of Metabolic and Degenerative Diseases, Aging, and Cancer: A Dawn for Evolutionary Medicine. *Annual Review of Genetics*, **39**, 359-407. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>
- [55] Cortopassi, G.A. and Arnheim, N. (1990) Detection of a Specific Mitochondrial DNA Deletion in Tissues of Older Humans. *Nucleic Acids Research*, **18**, 6927-6933. <https://doi.org/10.1093/nar/18.23.6927>
- [56] Bua, E., Johnson, J., Herbst, A., Delong, B., McKenzie, D., Salamat, S., *et al.* (2006) Mitochondrial DNA-Deletion Mutations Accumulate Intracellularly to Detrimental Levels in Aged Human Skeletal Muscle Fibers. *The American Journal of Human Genetics*, **79**, 469-480. <https://doi.org/10.1086/507132>
- [57] Podolak, A., Woclawek-Potocka, I. and Lukaszk, K. (2022) The Role of Mitochondria in Human Fertility and Early Embryo Development: What Can We Learn for Clinical Application of Assessing and Improving Mitochondrial DNA? *Cells*, **11**, Article 797. <https://doi.org/10.3390/cells11050797>
- [58] Falah, M., Farhadi, M., Kamrava, S.K., Mahmoudian, S., Daneshi, A., Balali, M., *et al.* (2017) Association of Genetic Variations in the Mitochondrial DNA Control Region with Presbycusis. *Clinical Interventions in Aging*, **12**, 459-465. <https://doi.org/10.2147/cia.s123278>
- [59] Coskun, P.E., Beal, M.F. and Wallace, D.C. (2004) Alzheimer's Brains Harbor Somatic mtDNA Control-Region Mutations That Suppress Mitochondrial Transcription and Replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 10726-10731. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403649101>
- [60] 李冀, 左铮云. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [61] Lv, H., Jiang, F., Guan, D., Lu, C., Guo, B., Chan, C., *et al.* (2016) Metabolomics and Its Application in the Development of Discovering Biomarkers for Osteoporosis Research. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms17122018>
- [62] Higgins, J.P. and Kim, S.K. (2016) Renal Aging and Transplantation. In: Sierra, F. and Kohanski, R., Eds., *Advances in Geroscience*, Springer, 377-396. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23246-1_13
- [63] Saeedi Saravi, S.S., Pugin, B., Constancias, F., Shabaniyan, K., Spalinger, M., Thomas, A., *et al.* (2025) Gut Microbiota-Dependent Increase in Phenylacetic Acid Induces Endothelial Cell Senescence during Aging. *Nature Aging*, **5**, 1025-1045. <https://doi.org/10.1038/s43587-025-00864-8>
- [64] 郑军状. 基于 ROS-线粒体信号-JNK/p38MAPK 探讨“肝肾同源”及通精灵调控精索静脉曲张大鼠生精细胞凋亡的机制[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017.
- [65] 祝雨田. 广嗣育麟汤治疗肾精亏虚型少弱精子症的临床及实验研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [66] 中国中西医结合学会男科专业委员会. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1034-1038.
- [67] 黄佳梅, 蔡紫璨, 张花, 等. 补肾生精调和气血法调控 Bcl-2 相关线粒体凋亡信号通路改善大鼠卵巢储备功能的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(1): 155-162.
- [68] Ghavami, S., Shojaei, S., Yeganeh, B., Ande, S.R., Jangamreddy, J.R., Mehrpour, M., *et al.* (2014) Autophagy and Apoptosis Dysfunction in Neurodegenerative Disorders. *Progress in Neurobiology*, **112**, 24-49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.004>
- [69] Fricker, M., Tolkovsky, A.M., Borutaite, V., Coleman, M. and Brown, G.C. (2018) Neuronal Cell Death. *Physiological Reviews*, **98**, 813-880. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>
- [70] 程雪霏, 原大江. 半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶参与细胞凋亡的机制与进展[J]. 临床医药实践, 2018, 27(8): 616-620.
- [71] 周文明, 林一峰, 张震, 等. 补肾壮督方含药血清对髓核细胞线粒体凋亡通路的影响[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23): 3643-3648.
- [72] Zhang, Y., Li, X. and Wang, J. (2020) Phytochemical Analysis and Anti-Inflammatory Effects of *Artemisia annua*

- Extracts. *Natural Product Communications*, **15**, 1-10.
- [73] Zhang, L., Dai, L. and Li, D. (2021) Mitophagy in Neurological Disorders. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 297. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02334-5>
- [74] Cummins, N., Tweedie, A., Zuryn, S., Bertran-Gonzalez, J. and Götz, J. (2018) Disease-Associated Tau Impairs Mitophagy by Inhibiting Parkin Translocation to Mitochondria. *The EMBO Journal*, **38**, e99360. <https://doi.org/10.15252/emj.201899360>
- [75] Xie, C., Aman, Y., Adriaanse, B.A., Cader, M.Z., Plun-Favreau, H., Xiao, J., *et al.* (2020) Culprit or Bystander: Defective Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article 391. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00391>
- [76] Yapa, N.M.B., Lisnyak, V., Reljic, B. and Ryan, M.T. (2021) Mitochondrial Dynamics in Health and Disease. *FEBS Letters*, **595**, 1184-1204. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14077>
- [77] Manczak, M., Kandimalla, R., Fry, D., Sesaki, H. and Reddy, P.H. (2016) Protective Effects of Reduced Dynamin-Related Protein 1 against Amyloid β -Induced Mitochondrial Dysfunction and Synaptic Damage in Alzheimer's Disease. *Human Molecular Genetics*, **25**, 5148-5166. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw330>
- [78] 温若兰. 电针对 AD 模型 SAMP8 小鼠骨骼肌线粒体动力学影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2023.
- [79] Yang, Y., Lv, Y., Liu, J., Zhang, S., Li, Y. and Shi, Y. (2020) Phoenixin 20 Promotes Neuronal Mitochondrial Biogenesis via CREB-PGC-1 α Pathway. *Journal of Molecular Histology*, **51**, 173-181. <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09867-8>
- [80] Tan, W., Qi, L., Hu, X. and Tan, Z. (2022) Research Progress in Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 921794. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.921794>
- [81] 李鑫洁, 程丹, 李玲玲, 等. 基于线粒体动力学失衡调控研究锁阳醋酸乙酯提取物对阿尔茨海默症小鼠行为学的改善作用[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 451-456.
- [82] 曹兵, 曾梦楠, 梁喜文, 等. 基于线粒体融合分裂探究山茱萸及 *Cornuoffi cinaliside G* 对 $A\beta_{25-35}$ 诱导 AD 小鼠神经突触损伤的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2390-2397.
- [83] 闫妍, 韩冉, 高俊峰, 等. 地黄引子改善 AD 大鼠脑组织线粒体生物合成与氧化损伤的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 105-110.
- [84] Yang, Z., Shi, X., Ren, J., Yin, H., Li, D., Song, L., *et al.* (2022) Mitochondrial Homeostasis Is Involved in Inhibiting Hippocampus Neuronal Apoptosis during ZSWF Ameliorate the Cognitive Dysfunction of SAMP8 Mice. *Journal of Functional Foods*, **91**, Article ID: 105010. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105010>
- [85] Mapuskar, K.A., Vasquez-Martinez, G., Mayoral-Andrade, G., Tomanek-Chalkley, A., Zepeda-Orozco, D. and Allen, B.G. (2023) Mitochondrial Oxidative Metabolism: An Emerging Therapeutic Target to Improve CKD Outcomes. *Biomedicines*, **11**, Article 1573. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061573>
- [86] Mishra, M., Nichols, L., Dave, A.A., Pittman, E.H., Cheek, J.P., Caroland, A.J.V., *et al.* (2022) Molecular Mechanisms of Cellular Injury and Role of Toxic Heavy Metals in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11105. <https://doi.org/10.3390/ijms231911105>
- [87] Dikalov, S., Panov, A. and Dikalova, A. (2024) Critical Role of Mitochondrial Fatty Acid Metabolism in Normal Cell Function and Pathological Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 6498. <https://doi.org/10.3390/ijms25126498>
- [88] Ho, H. and Shirakawa, H. (2022) Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Cells*, **12**, Article 88. <https://doi.org/10.3390/cells12010088>
- [89] Lan, R., Geng, H., Singha, P.K., Saikumar, P., Bottinger, E.P., Weinberg, J.M., *et al.* (2016) Mitochondrial Pathology and Glycolytic Shift during Proximal Tubule Atrophy after Ischemic Aki. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3356-3367. <https://doi.org/10.1681/asn.2015020177>
- [90] Shi, Y., Liu, Z., Shen, Y. and Zhu, H. (2018) A Novel Perspective Linkage between Kidney Function and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **12**, Article 384. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00384>
- [91] Cenini, G. and Voos, W. (2019) Mitochondria as Potential Targets in Alzheimer Disease Therapy: An Update. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 902. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00902>
- [92] Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J. and Chen, L. (2024) Recent Advances in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Clinical Trials and New Drug Development Strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 211. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>
- [93] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

- [94] 郭鹏程, 赵婧, 张士滨, 等. 肉苁蓉总苷对 $A\beta_{1-42}$ 寡聚体诱导的 HT22 细胞突触可塑性的影响[J]. 包头医学院学报, 2024, 40(9): 6-12.
- [95] Yin, G., Hu, X., Xie, S. and Gong, D. (2023) Effects of Cistanche Polysaccharide on Learning and Cholinergic System of Brain Tissue in Alzheimer's Disease Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **85**, 1365-1371. <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.spl.707>
- [96] 武晓蓉, 杨占君, 闫旭升, 等. 肉苁蓉治疗阿尔茨海默病的作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 106-110.
- [97] 尹刚, 王志强. 肉苁蓉对感染性休克肝线粒体功能影响的实验研究[J]. 长江大学学报(自然科学版), 2005, 2(3): 1-3, 109.
- [98] 尹刚, 王贵林, 袁岳沙. 肉苁蓉对败血症大鼠肝线粒体能量代谢功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2742-2743.
- [99] 徐辉, 魏晓东, 张鹏霞, 等. 肉苁蓉多糖对衰老大鼠肝线粒体保护作用的研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(9): 866-867.
- [100] 许翠萍, 李震, 宋洁, 等. 补肾中药对肾虚小鼠肾上腺细胞形态学的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(2): 67-70.
- [101] Ježek, P., Jabůrek, M., Holendová, B., Engstová, H. and Dlasková, A. (2023) Mitochondrial Cristae Morphology Reflecting Metabolism, Superoxide Formation, Redox Homeostasis, and Pathology. *Antioxidants & Redox Signaling*, **39**, 635-683. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0173>
- [102] 董峰, 杨佳, 李向阳, 等. 镉通过引发氧化应激和线粒体损伤诱导 PK-15 细胞凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(11): 1185-1193.
- [103] 王家有, 宿宝贵, 潘三强, 等. 电针对脑梗塞大鼠缺血半影区微血管和神经细胞超微结构的影响[J]. 解剖学研究, 2005, 27(4): 274-278.
- [104] 马全福, 侯世科, 袁延年, 等. 高原低氧应激对兔肾脏和睾丸组织超微结构的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2009, 11(6): 420-422.
- [105] 安超群, 杨友涵, 魏珍, 等. 线粒体结构和功能改变对阿尔茨海默病发生的影响[J]. 生命科学, 2021, 33(2): 154-165.
- [106] 蔡雪莹. 毛蕊花糖苷对阿尔兹海默症保护作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [107] Schottlender, N., Gottfried, I. and Ashery, U. (2021) Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*, **11**, Article 1827. <https://doi.org/10.3390/biom11121827>
- [108] Smith, R.A.J., Hartley, R.C., Cochemé, H.M. and Murphy, M.P. (2012) Mitochondrial Pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, **33**, 341-352. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.010>
- [109] 叶群英, 王艳云, 罗红波. 线粒体功能障碍与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. 海南医学, 2023, 34(9): 1339-1343.
- [110] Meng, J., Lv, Z., Guo, M., Sun, C., Li, X., Jiang, Z., et al. (2022) A *Lycium barbarum* Extract Inhibits β -Amyloid Toxicity by Activating the Antioxidant System and mtUPR in a *Caenorhabditis elegans* Model of Alzheimer's Disease. *The FASEB Journal*, **36**, e22156. <https://doi.org/10.1096/fj.202101116rr>
- [111] 甄蓉蓉, 曲彦洁, 顾超, 等. 地黄益智方对 APP/PS1 双转基因小鼠海马神经元凋亡和 Nrf2 通路蛋白的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1): 177-180, 221.
- [112] 邓玉平, 杨仁萍. 以肾浊辨证理论认识阿尔茨海默病的诊断与治疗(英文) [J]. 中国临床康复, 2005(21): 200-201.
- [113] 邓玉平, 张胜. “肾浊”与阿尔茨海默病辨证[J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(4): 287-288.
- [114] 韩文文, 张玉莲, 李强, 等. 益肾化浊法治疗轻度阿尔茨海默病的临床中医证候疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2412-2415.
- [115] 吴素素, 黄巧艺, 常佳欢, 等. 基于“杂合以治”思想辨治阿尔茨海默病[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(9): 1275-1279.
- [116] 蒲晓东, 杨艳梅. 基于慢性肾衰的中医临床研究论肾主泄浊[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8): 1054-1055, 1058.
- [117] 朱文浩, 王栋先, 王新陆. 论“浊邪” [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(4): 28-30, 47.
- [118] 叶良策, 万瑾, 康骏, 等. 从“浊”探析高脂血症的中医病机及治疗[J]. 江西中医药, 2022, 53(8): 14-16, 20.
- [119] 段学庆, 王少锋, 武可尚京, 等. 基于浊邪理论述评阿尔茨海默病的中医治疗: 聚焦脑胆固醇稳态[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(4): 902-907.

-
- [120] Zhang, Y., Lin, C., Zhang, L., Cui, Y., Gu, Y., Guo, J., *et al.* (2018) Correction: Cognitive Improvement during Treatment for Mild Alzheimer's Disease with a Chinese Herbal Formula: A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*, **13**, e0199895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199895>
- [121] Wang, K., Sun, W., Xu, J., Qin, Q., Yu, Z., Cheng, R., *et al.* (2020) Yishen Huazhuo Decoction Induces Autophagy to Promote the Clearance of $A\beta_{1-42}$ in SAMP8 Mice: Mechanism Research of a Traditional Chinese Formula against Alzheimer's Disease. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **19**, 276-289. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200604174223>
- [122] Wang, K., Zan, S., Xu, J., Sun, W., Li, C., Zhang, W., *et al.* (2024) Yishen Huazhuo Decoction Regulates Microglial Polarization to Reduce Alzheimer's Disease-Related Neuroinflammation through Trem. *Heliyon*, **10**, e35800. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35800>
- [123] 崔翔, 马冉, 唐萁, 李丹, 杜艳军, 沈峰, 孙国杰, 齐凤军. 益肾调督针灸法对 AD 大鼠海马线粒体 CypD 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2374-2376.