

基于线粒体自噬从“虚气留滞”探讨脑小血管病的病机及治疗策略

洪玉颖¹, 张根明^{1,2*}, 于苗¹, 马莉³, 何伟伟⁴, 安莹¹

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 2. 北京中医药大学中医脑病研究院, 北京 100700;
3. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100036; 4. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 712000)

[摘要] 脑小血管病(CSVD)是影响脑内小血管及其周围脑实质的慢性血管疾病,其病理机制复杂,临床尚缺乏特异性疗法。线粒体自噬作为维持细胞内环境稳定的关键质量控制机制,其功能失调是CSVD发生发展的重要环节。中医“虚气留滞”理论深刻阐释了因虚致实、虚实夹杂类疾病的动态病机演变规律,与CSVD的本虚标实特点高度契合。该文系统地将“虚气留滞”理论与线粒体自噬概念相结合,探讨其在CSVD中的病机内涵。认为“虚气”(元气亏虚)是发病之本,对应细胞能量代谢障碍及线粒体自噬启动无力;“留滞”(痰瘀痹阻)是致病之标,与因自噬功能失调导致的受损线粒体堆积、活性氧爆发及神经炎症等毒性产物蓄积的恶性循环相对应。基于此,提出以“补虚通滞”为根本治则,其核心在于“益气培元以复线粒体自噬之本,活血化瘀以通线粒体自噬之滞”,通过中医药多成分、多靶点的整体调节作用,恢复线粒体自噬稳态,改善神经血管单元功能,从而为CSVD的中西医结合防治提供了新的理论依据和治疗思路。

[关键词] 脑小血管病; 虚气留滞; 线粒体自噬; 中医药治疗; 理论探讨

[中图分类号] R256;R743;R255.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)12-0300-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20261195

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260414.1538.005>

[网络出版日期] 2026-04-15 10:55:55 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Exploring Pathogenesis and Therapeutic Strategies of Cerebral Small Vessel Disease Based on Mitophagy from Perspective of "Qi Deficiency with Stagnation"

HONG Yuying¹, ZHANG Genming^{1,2*}, YU Miao¹, MA Li³, HE Weiwei⁴, AN Ying¹

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
2. Institute for Brain Disorders, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
3. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100036, China;
4. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shanxi 712000, China)

[Abstract] Cerebral small vessel disease (CSVD) is a chronic vascular disease affecting the small blood vessels in the brain and the surrounding brain parenchyma. Its pathological mechanisms are complex, and specific therapies are still lacking. Mitophagy, as a key quality control mechanism for maintaining intracellular homeostasis, plays a significant role in the pathogenesis and progression of CSVD, with its dysfunction being a critical factor. The traditional Chinese medicine theory of "Qi deficiency with stagnation" profoundly explains the dynamic pathogenesis of diseases characterized by deficiency leading to excess and the intermingling of deficiency and excess. It closely aligns with the fundamental deficiency and superficial excess nature of CSVD. This article systematically integrates the "Qi deficiency with stagnation" theory with the concept of mitophagy to explore its pathogenic implications in CSVD. It posits that "deficient Qi" (primarily primordial Qi deficiency) is the root cause of the disease, corresponding to impaired cellular energy metabolism and inadequate initiation of mitophagy. "Stagnation" (primarily phlegm and blood stasis obstruction) represents the manifestation of the disease, corresponding to the vicious cycle of accumulated damaged mitochondria, burst of reactive oxygen species and neuroinflammation resulting from dysfunctional autophagy. Based on this, the fundamental therapeutic principle of "tonifying deficiency

[收稿日期] 2026-02-09

[基金项目] 首都卫生发展科研专项(首发2024-4-7142);科技创新2030重大项目(2023ZD0505803);中央高水平中医医院临床科研业务费资助(DZMG-MSZX-24010)

[第一作者] 洪玉颖,在读博士,从事中医药防治脑血管病研究,E-mail:hong0917tcm@163.com

[通信作者] *张根明,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中医药防治脑血管病研究,E-mail:zhanggenming@163.com

to unblock stagnation" is proposed, with the core approach being "to replenish Qi and fortify the primordial to restore the foundation of mitophagy, and to invigorate blood and resolve phlegm to unblock the stagnation of mitophagy". By leveraging the multi-component, multi-target holistic regulatory effects of traditional Chinese medicine, this strategy aims to restore mitophagy homeostasis and improve neurovascular unit function, thereby providing a new theoretical basis and therapeutic approach for the integrated prevention and treatment of CSVD with traditional Chinese and Western medicine.

[Keywords] cerebral small vessel disease; Qi deficiency with stagnation; mitophagy; traditional Chinese medicine treatment; theoretical exploration

脑小血管病(CSVD)是指累及脑小动脉、微动脉、毛细血管、小静脉及这些小血管周围特定区域内脑实质所导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1]。临床表现为认知功能下降、步态异常、情绪障碍及二便异常等。CSVD导致约25%的缺血性中风及90%的脑出血,是血管性痴呆的主要原因^[2-3]。CSVD通常起病隐匿,进展缓慢,早期临床症状不典型,常因出现认知功能显著下降、步态异常等严重后果才被察觉。其发病风险与年龄呈明显正相关,随着人口老龄化进程加快,CSVD的患病率持续攀升,已成为导致老年人认知损害、运动功能障碍及生活自理能力下降的重要病因,严重影响了老年群体的生活质量。目前,现代医学在CSVD的防治方面仍缺乏特异性的有效治疗手段,主要依赖危险因素控制和对症处理,尚未形成可逆转疾病进展的针对性疗法。中医学虽无“脑小血管病”之病名,但根据其头昏沉、健忘、神情淡漠、行走不稳、舌强言謇等核心临床表现,可将其归属于“眩晕”“痴呆”“中风(中经络)”等范畴。王永炎院士提出的“虚气留滞”理论,精辟地概括了因正气亏虚而导致气血津液运行涩滞,产生气滞、血瘀、痰浊等病理产物,痹阻经络脏腑的疾病演变模式^[4]。该理论与CSVD“本虚标实”的证候特点高度吻合,为理解CSVD缠绵难愈、渐进加重的临床特点提供了有力的病机学解释。

近年来,线粒体自噬在神经系统疾病中的作用日益受到关注^[5]。线粒体自噬作为一种选择性清除受损线粒体以维持细胞内环境稳态的关键质量控制机制,在慢性脑灌注不足病理过程中存在明显功能紊乱^[6],其相关信号通路如PTEN诱导假定激酶1(PINK1)/帕金蛋白(Parkin)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相互作用蛋白3(BNIP3)/NIP3样蛋白X(NIX)、FUN14结构域蛋白1(FUNDC1)等,已成为干预CSVD的潜在靶点^[7]。虽然国内外学者在中医药调控线粒体自噬防治CSVD方面进行了大量探索,但迄今尚无研究从“虚气留滞”这一核心病机角度进行系统阐释。因此,本文旨在系统梳理线粒体自噬与“虚气留滞”理论的内在联系,揭示CSVD“因虚致实”的微观生物学实质。本文的创新点在于,首次将“虚气留滞”的动态演变规律与线粒体自噬的“启动-流通-降解”病理级联相映射,以期对中医药多靶点调控线粒体自噬、精准防治CSVD提供全新的理论框架。图文摘要见增强出版附加材料。

1 “虚气留滞”理论与CSVD的病机内涵

“虚气留滞”一词首见于南宋杨士瀛《仁斋直指方论》,意为因虚而留滞。王永炎院士在继承此概念的基础上,结合其丰富的临床经验,系统完善了“虚气留滞”的理论内涵,即因

元气亏虚,脏腑功能衰退,导致气血相失、运行失司,气血津液输布障碍,进而形成血瘀、痰凝等病理产物,痹阻脑络^[8]。CSVD以元气亏虚为本,血瘀、痰凝等留滞为标,因虚而滞,滞久愈虚。

1.1 “虚气”为病之本:元气亏虚,脑髓失养 CSVD多见于老年群体,发病率随年龄增长而显著上升。流行病学数据显示,脑微出血在45~50岁人群发生率约为6.5%,至80岁以上可达35.6%^[9];深部脑白质高信号在60~70岁人群患病率高达87%^[10]。这种年龄相关性,正与中医“人过四十,阴气自半”“年老肾虚”的生理性衰退理论相契合。随着年龄增长,肝肾渐亏,元气衰少,推动、气化之力减弱,从而导致津血失调,脉道涩滞,脑部微细脉络输布气血的功能障碍,发病风险显著增加。因此,元气亏虚是CSVD发生的内在基础。“虚气”作为根本病机,贯穿于疾病发生与演变的始终。《仁斋直指方》云:“虚者,时胀时减,虚气留滞。”元气根于肾,通过三焦布散全身,是人体生命活动的原动力。脑为“元神之府”“髓之海”,其正常功能的维持,全赖元气的充养和清阳之气的上濡。元气充盛,肾中精气蒸腾气化,气血津液代谢有序,则脑络通畅,脑髓得滋,元神得以充养,机体精神饱满、思维敏捷、耳聪目明、音声能彰。若因年老体衰、久病耗损、劳倦过度或七情内伤,导致元气亏虚,则脉失所主而张弛不利,血行不畅,脉道涩滞,甚或气虚失摄而血溢脉外;升清无力,气血津液难以上奉于脑,以致髓海空虚,神机失养。此过程在现代医学视角下,可与脑灌注不足、能量代谢障碍及神经血管单元(NVU)功能整体减退相关联,临床可表现为精力不济、注意力不集中、记忆力减退等“神机失用”之象。

1.2 “留滞”为病之标:因虚致实,痰瘀痹阻 “留滞”是“虚气”的必然病理产物和疾病进展的关键环节。“气为血之帅”,气虚无力推动血行,则血行迟滞而成瘀;“气能行津”,气虚无力布散津液,则水湿内停,聚而成痰。痰瘀互结,作为新的致病因素,留滞于脑之细小脉络之中,痹阻脑络,使神机运转通路受阻,即发为CSVD。《医林改错》所言“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,正是对此病机的生动描述。这种“因虚致实”的“留滞”,与现代医学观察到的CSVD患者脑内微循环障碍、炎症细胞浸润、纤维蛋白样物质沉积等病理改变^[11]相吻合。临床证候学研究亦证实,瘀、痰、浊是导致CSVD相关认知损害的核心证素,其中血瘀脑络是出现频率最高的证型^[12]。这表明,瘀与痰既是元气虚损的主要病理产物,同时又是进一步损伤脑络、耗伤正气、加重“虚”损的继发性致病因素。“留滞”一旦形成,又会进一步阻碍气机,耗伤正气,形成“虚气致留滞,留滞加重虚气”的恶性循环,促使

疾病向纵深发展,临床上则表现为脑白质高信号、腔隙性梗死、脑微出血等进行性增多的影像学表征。因此,“留滞”不仅是疾病从功能减退(虚)向形质损害(实)转变的枢纽,也是病情持续进展的重要驱动环节。需指出,“虚气留滞”对CSVD的病机解释具有特异性。与急性缺血性脑卒中中以“风火痰瘀”标实为主不同,CSVD以“虚气”为本,病程漫长;与阿尔茨海默病“毒损脑络”、蛋白沉积不同,CSVD之“留滞”特指痰瘀阻滞脑小血管,源于能量代谢障碍。因此,该理论更契合CSVD慢性渐进、因虚致实的特点。

2 线粒体自噬与CSVD的关系

CSVD的病理本质是一种慢性、进行性的NVU损伤,其核心特征包括①慢性低灌注而非急性缺血;②血脑屏障(BBB)渐进性破坏而非即刻破裂;③白质选择性易损,少突胶质细胞是主要受累细胞^[10,33-34]。因此,在探讨线粒体自噬与CSVD的关系时,必须聚焦于这些慢性、持续性的病理过程。线粒体自噬是细胞通过自噬机制选择性清除受损、衰老线粒体的过程,对维持能量代谢旺盛的脑组织稳态至关重要。CSVD的病理本质是NVU的慢性损伤,而NVU中各类细胞(内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元)的功能依赖于其线粒体的正常运作。基础水平的线粒体自噬作为一种持续进行的稳态维持机制,通过在各细胞中选择性清除功能轻度衰退或衰老的线粒体,保障单元内能量代谢与细胞内环境的稳定。其对NVU正常功能的支撑体现在3个层面:①维持血管功能与BBB完整性:脑微血管内皮细胞的线粒体自噬保障三磷酸腺苷(ATP)持续生成,驱动离子泵及转运体功能,并维持细胞骨架稳定,此为BBB紧密连接形成与维持的结构基础^[13]。周细胞的线粒体自噬同样重要,支持其收缩功能及与内皮细胞的信号交互,共同参与微循环调节^[14-15]。②保障神经胶质细胞的支持与调节功能:星形胶质细胞终足包绕血管,其线粒体自噬维持高效的葡萄糖代谢与乳酸生成,为神经元提供能量底物^[16-17],并保障其释放一氧化氮、前列腺素等血管活性物质以调节局部血流的能力,构成神经血管耦合的细胞基础^[18-19]。少突胶质细胞的线粒体自噬支持其高代谢需求,对髓鞘的合成、维持及轴突的能量供给至关重要^[20]。③支撑神经元的存活与信息处理:神经元通过线粒体自噬及时清除突触前、后末梢及胞体内功能下降的线粒体^[21],这对维持突触可塑性所必需的局部ATP供应、钙离子稳态及氧化还原平衡具有不可或缺的作用。因此,线粒体质量控制过程失衡是CSVD发生发展的关键环节。

2.1 线粒体自噬的分子机制 线粒体自噬的启动和完成依赖于多条高度协同的信号通路。PINK1/Parkin介导的线粒体自噬泛素化途径发挥核心作用^[22]。当线粒体损伤导致膜电位丧失时,PINK1稳定于外膜,募集并激活E3泛素连接酶Parkin^[23],介导线粒体外膜蛋白进行广泛的泛素化修饰,形成“吞噬信号”。进而招募自噬受体蛋白(如p62、OPTN),通过与自噬体标记蛋白微管相关蛋白1轻链3(LC3)结合,最终引导受损线粒体被自噬体包裹并运送至溶酶体降解。同时,也存在不依赖于Parkin的受体介导通路,如BNIP3、NIX和FUNDC1,其LC3相互作用区可直接与线粒体自噬系统偶

联,实现快速应答,尤其在缺氧等应激状态下尤为重要^[24]。还受到上游如腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等能量感应通路的整体协调,通过调控自噬激酶UNC-51样激酶-1(ULK-1)复合物的活性来影响线粒体自噬的起始^[25]。这些机制共同确保了线粒体质量控制的精确性与时效性,是维持细胞能量代谢稳态的关键环节。见增强出版附加材料。

上述分子机制的稳态失衡是CSVD病理过程的关键环节^[7],其病理影响具有双向性:线粒体自噬不足或过度激活^[26]。在CSVD特有的慢性低灌注与微血管重构进程中,不同通路的失调扮演着差异化角色。一方面,基础保护性线粒体自噬功能受抑制或自噬流受阻会严重损害NVU。在慢性能量应激下,内皮细胞及胶质细胞中的PINK1/Parkin通路常发生下调。例如在慢性脑缺血相关模型中,该通路受抑会引发受损线粒体聚集、ATP合成不足与活性氧(ROS)水平升高^[27]。同时,若自噬流在晚期受阻同样致病,如小胶质细胞中NLRC5蛋白能够驱动溶酶体功能障碍,进而加剧血管事件后的神经炎症和BBB破坏^[28]。另一方面,缺氧等应激微环境亦可触发过度激活的损伤性自噬。特别是在CSVD特征性的深部脑白质缺氧微环境中,受体介导通路的应答呈现出动态的双向特征:在缺血缺氧初期,适度激活BNIP3/NIX通路能够通过抑制NLRP3炎症小体等机制发挥关键的神经保护作用^[29];但随着病情进展,在慢性脑灌注不足等持续重度缺血缺氧状态下,BNIP3等通路的异常高表达会触发异常过度的线粒体自噬,导致细胞色素C释放并打破细胞内稳态,进而诱发神经元损伤。已有研究明确证实,靶向抑制由BNIP3、FUNDC1介导的过度线粒体自噬,能够对慢性脑灌注不足发挥显著的神经保护作用^[30-31]。综上,线粒体自噬作为线粒体质量控制的核心机制,对维持体内细胞稳态至关重要。线粒体自噬失调通过损害神经元能量供应与神经血管耦合,直接推动CSVD的发生与发展。

2.2 线粒体自噬失调可引起内皮细胞功能障碍与BBB破坏 脑微血管内皮细胞及其间的紧密连接是构成BBB结构与功能的基础。线粒体自噬作为维持内皮细胞稳态的关键机制,其功能失调可引发内皮细胞功能障碍并最终破坏BBB的完整性。当线粒体自噬清除能力不足时,受损线粒体在细胞内累积,导致ROS过量产生,进而诱发氧化应激,损伤内皮细胞。高水平的ROS不仅直接氧化损伤脂质、蛋白质及DNA,还可激活核转录因子- κ B等促炎通路,促使内皮细胞高表达细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1等,增强白细胞黏附与浸润^[32];同时,ROS能直接攻击并降解闭合蛋白(Occludin)、闭合蛋白-5(Claudin-5)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)等紧密连接关键蛋白,从而造成内皮间隙增宽及BBB的通透性增加^[33]。随着物理屏障的解体,血液中的大分子物质(如白蛋白、纤维蛋白原)渗入脑实质,引发神经炎症和白质病变。研究已证实,在糖尿病相关CSVD模型中,可观察到紧密连接蛋白表达下调及BBB破坏,这与线粒体功能障碍密切相关^[34]。

2.3 线粒体自噬失调可导致脑白质脱髓鞘 线粒体自噬失

调对 NVU 中少突胶质细胞的影响,是 CSVD 并发脑白质损伤的核心环节。脑白质主要由神经轴突和包裹其外的髓鞘组成,而少突胶质细胞作为髓鞘的形成细胞,代谢活跃度高且抗氧化酶储备相对薄弱,是对线粒体功能障碍最为敏感的细胞类型之一。当线粒体自噬不足导致受损线粒体在胞内堆积时,不仅直接诱发 ATP 耗竭产生能量匮乏,更会通过释放过量 ROS 及线粒体 DNA(mtDNA)激活 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)。这种由自噬不足诱发的慢性氧化应激与局部炎症微环境,会阻碍少突胶质前体细胞向成熟少突胶质细胞的分化,阻碍髓鞘的修复与再生,从而引发脱髓鞘病变^[35]。研究表明,脱髓鞘疾病模型中,激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通路能够有效改善髓鞘再生的微环境,印证了线粒体自噬在髓鞘维持中的重要性^[36]。在 CSVD 的慢性低灌注背景下^[37-38],本就血供相对薄弱的脑白质区域更易因 NVU 功能失调而缺血缺氧,少突胶质细胞因而成为易损靶点,其线粒体损伤和后续的髓鞘修复障碍共同构成了影像学上脑白质高信号的重要病理基础。

3 “虚气留滞”与线粒体自噬失调的生物学关联

在 CSVD 的病理进程中,中医“虚气留滞”的病机与现代生物学中线粒体自噬失调之间存在深刻的对应关系。线粒体作为细胞的能量中心,其功能健全与否可视为“气”之盛衰在微观层面的体现;而线粒体自噬作为维持线粒体质量的核心机制,其功能紊乱则诠释了“虚气”无力驱邪与“留滞”病理产物堆积的细胞学内涵。

3.1 “虚气”与线粒体功能衰退及自噬启动无力 “虚气”在细胞层面,对应着整体能量代谢水平的低下。线粒体作为真核细胞的“能量工厂”,通过氧化磷酸化产生 ATP,为细胞的一切生命活动提供能量。中医学中“气”的推动、温煦、防御、固摄和气化功能,无不以能量代谢为基础。因此,线粒体的功能状态可被视为“气”在细胞微观层面的重要物质基础和功能体现^[39]。当线粒体结构完整、功能健全时,ATP 生成充沛,细胞各项活动活跃,机体表现为精力旺盛、机能协调,即“气充”之态;反之,若线粒体功能减退,出现氧化磷酸化偶联障碍、电子传递链效率下降或 mtDNA 损伤,则导致能量产出不足,细胞陷入“能量危机”,机体则呈现为神疲乏力、机能减退的“气虚”之象。然而,在慢性能量应激下,线粒体自噬的调控并非单一的“不足”或“过度”,而是一个伴随疾病进展、动态演变的自噬稳态失衡过程。在 CSVD 隐匿期(以“虚”为主),细胞处于能量相对不足状态,AMP/ATP 比值升高可激活 AMPK 信号,诱导保护性自噬,旨在清除早期轻度损伤的线粒体以维持细胞内稳态^[40]。此阶段的自噬主要发挥代偿性保护作用,影像学上可无明显异常或仅见轻微改变。进入进展期(因虚致滞),随着能量耗竭加剧,AMPK 代偿失效,一方面,自噬启动所必需的 ULK1 复合物因活化不足而致“启动无力”^[41];另一方面,依赖能量的 PINK1/Parkin 通路也受到抑制^[42],导致受损线粒体无法被有效识别和标记。这共同表现为“自噬启动不足”,可视为“虚气”深化导致的功能性自噬缺陷。此阶段“虚”与“滞”并重,影像学上可见斑片状白质高信号、腔隙灶进行性增多,临床出现轻度认知或运动障碍。

至疾病后期(滞久愈虚),在“留滞”产物(如 ROS、异常蛋白)的持续刺激下,细胞可能启动过度自噬,这种不加选择的自噬会消耗正常细胞器,导致线粒体网络过度碎片化,最终诱发凋亡^[43],此即“留滞”加剧所引发的损伤性自噬过度。此阶段对应临床痴呆、严重步态障碍等终末事件。因此,“虚气”既可导致自噬不足,也可通过激发“留滞”间接导致自噬过度,其核心是自噬稳态的破坏。

3.2 “留滞”与毒性产物堆积及自噬失调的恶性循环 若线粒体自噬过程中“清除”能力下降,自噬流受阻,进而毒性产物堆积,便进入“留滞”状态。受损线粒体的清除障碍会导致其大量堆积与 ROS 持续泄漏,进而异常激活 NLRP3 炎症小体通路,引发连锁的炎症反应,最终诱导细胞凋亡或衰老^[44]。上述堆积的病理性产物(功能障碍线粒体、过量 ROS、炎症因子)在中医理论中可视为“痰浊”“瘀血”等“留滞”之邪,他们进一步破坏 BBB 完整性,损伤少突胶质细胞,导致白质脱髓鞘,加剧神经功能缺损。研究表明,在轻度认知功能障碍患者体内及动物海马中确实存在线粒体自噬相关蛋白表达异常和自噬体清除障碍的证据^[7]。“留滞”一旦形成,并非静止的病理性产物,而是驱动病情进展的恶性循环关键环节。这一循环主要体现在两方面:①“留滞”耗气,加重“虚气”。“痰瘀”等“留滞”之邪作为持续的病理刺激,迫使细胞启动代偿清除机制。这一过程本身即大量耗能,加剧细胞 ATP 耗竭,进一步损伤线粒体功能,使得“虚气”的本质更为严重。②“留滞”激扰,导致线粒体自噬失衡。大量堆积的病理性产物引起细胞内应激,诱发线粒体自噬的过度激活,造成能量代谢紊乱而功能不足,加速细胞走向凋亡。同时,过度生成的自噬体若仍无法被有效降解,将进一步加剧胞内“留滞”。

3.3 “虚气留滞”在不同病程阶段与细胞类型中的差异化表现 “气”不仅代表细胞的能量,更蕴含着推动、气化与固摄等多重生物学功能,这与线粒体自噬的精细调控网络高度映射。“虚气”贯穿 CSVD 始末,但在不同病程阶段与不同细胞类型中表现存在差异。CSVD 早期以慢性低灌注和脑微血管内皮细胞及周细胞的功能受损为先导。内皮细胞及周细胞代谢活跃,对“气”的衰减极为敏感。在“虚气”所致的慢性能量应激下,气失“推动”,对应 AMPK/mTOR 能量感应器活性下降,导致 ULK1 激酶复合物磷酸化不足,线粒体自噬“启动无力”;气失“固摄”,则表现为内皮细胞因能量匮乏而无法维持紧密连接(ZO-1、Claudin-5 降解),造成 BBB 破坏,使得微出血和血浆蛋白渗漏成为可能^[45]。临床上,这种以“脾气虚弱、固摄失司”为主的病理过程,常与 CSVD 影像学上的脑微出血及扩大的血管周围间隙表型具有较高的相关性。随着病程进展,“虚气”日久化生“留滞”(痰瘀)。此时的“留滞”在微观层面不仅是受损线粒体的堆积,更是因自噬流受阻导致中医所谓“毒损脑络”的恶性微环境(如 NLRP3 炎症小体激活^[46])。中医的“气化”功能对应着细胞的溶酶体降解与代谢物更新能力。当“留滞”过盛,气化失司,受损的线粒体被自噬体包裹后无法被溶酶体有效降解,形成自噬流阻滞。在 CSVD 特征性的脑白质高信号区域,少突胶质细胞因处于深部缺氧区而极易发生自噬流阻滞,加速髓鞘脱失。临床上,

这种深层损伤常与进行性加重的广泛脑白质病变及认知功能显著下降、步态不稳等临床表型相对应。

4 基于“补虚通滞”调控线粒体自噬的治疗策略

CSVD因虚致实,属本虚标实证,其治法当以“补虚通滞”为纲,标本兼顾。益气培元以复线粒体自噬之本,活血化瘀以通线粒体自噬之滞,从能量代谢源头与细胞稳态调控层面入手,恢复线粒体自噬功能。临床运用时,需根据患者的具体证候和影像学表型,选择相应的代表方剂,并随证加减,体现“病证结合”的诊疗思路。

4.1 益气培元以复线粒体自噬之本——治“虚气” “虚气”是CSVD发生发展的内在动因,其本质是元气亏虚,导致机体推动、温煦、防御功能减退。在细胞层面,直接体现为能量生成不足和线粒体质量控制能力下降。因此,“益气培元”法的治疗目标在于补充元气、激发脏腑功能,改善细胞“低动力”状态,为线粒体自噬提供必要的能量基础与调控支持。“培元”之本,在于脾肾。两者虽同为“补益”,但侧重点各有不同。脾主运化,重在资生气血,为线粒体提供充足的能量底物;肾主藏精,重在温煦激发,为启动自噬清除机制提供原动力。二者相辅相成,共同改善细胞的“低动力”状态。

4.1.1 补益后天之本,资生气血以充养线粒体 脾为后天之本,主运化水谷精微,为气血生化之源。若脾气健旺,则清阳得升,脑髓得养;若脾虚失运,气血化源不足,清阳不升,脑窍失荣,加速CSVD进展。《灵枢·决气》指出:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”,强调中焦运化对气血生成的关键作用。线粒体作为能量代谢中心,其功能依赖于充足的底物供应与稳定的内环境,与中医“脾主运化”功能高度对应^[47]。因此,治疗上当以健脾益气为主,旨在恢复中焦运化之功。年老之人中州虚弱,不耐峻补或滋腻之品,当以甘平清补之品如黄芪、党参、白术、山药等,配伍砂仁、木香以行气和中、醒脾开胃,亦可兼用焦神曲、焦山楂、鸡内金、焦麦芽消积助运以增强脾胃运化之能。临床常用方剂有补中益气汤、益气聪明汤^[48]等。其中,补中益气汤适用于CSVD早期影像学无明显异常或点状白质高信号患者,症见神疲乏力、气短懒言、食少纳呆、头晕、舌淡胖边有齿痕,早期干预治疗可控制病情发展。补中益气汤以黄芪为君,大补肺脾之气,配以人参、白术、甘草增强益气健脾之效,佐以升麻、柴胡升举清阳,引气血上荣于脑,正合“虚气”所致清阳不升之病机。若兼见血虚,可合归脾汤以益气养血、心脾同调;若中焦虚甚,不耐滋腻,可选用益气聪明汤,其升清通窍之力更专,尤适用于头晕、耳鸣、目眩明显者。近年亦有研究表明养血清脑颗粒可改善CSVD患者临床症状^[49]。现代药理研究为此类方剂的功效提供了科学依据。黄芪甲苷可通过增强线粒体呼吸链复合物活性、促进氧化磷酸化直接提升ATP合成效率^[50];人参皂苷可激活AMPK/去乙酰酶-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸1(SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (PGC-1 α)这一调控线粒体生物发生的核心信号通路^[51],为其“益气”提供现代注解。临证运用益气补虚之法,实为固本清源之策。其一,气畅则血行,可预防瘀血的形成,其二,气足则能固摄脉络,防止血溢脉外,其三,扶正可既病防变,减

轻已病之损伤,对于未病之脑髓络脉,亦能扶正固本以增强抗损之力。故“治病必求于本”,补虚益元为治本之法,气壮则血畅,本固则源清。

4.1.2 温煦先天之根,激发元气以启动自噬 肾为先天之本,寓藏元阴元阳,是机体生命活动的原动力。肾精所化之元气,为诸气之根、脏腑功能之基。《灵枢·经脉》谓:“人始生,先成精,精成而脑髓生”,《素问·五脏生成》亦言:“精汁之清者,化而为髓,由脊髓上行入脑,名曰脑髓。”肾精作为精气之本,经督脉上注于脑,充养脑髓,故有“肾不生则髓不满”之论。肾气充盛,则温煦有力,脏腑功能健运,新陈代谢旺盛,神机得运而思维敏捷。若肾元亏虚,温煦推动之力不足,则神机失用而认知衰损,机体呈现一派功能低下的“虚寒”之象,细胞代谢活性随之下降,线粒体自噬亦因“动力”不足而受阻。临证可选用地黄饮子加减,方中熟地黄、山茱萸滋肾填精,肉苁蓉、巴戟天温补肾阳,佐以石菖蒲、远志开窍化痰,适用于CSVD以融合或广泛白质高信号为主要影像学表现,症见认知障碍、行走不稳,伴腰膝酸软、头晕耳鸣、畏寒肢冷、舌淡苔白、脉沉细者。多项临床研究证实地黄饮子对CSVD及相关认知障碍具有显著疗效,其机制可能与调节线粒体自噬、改善脑功能密切相关^[52-54]。若畏寒肢冷明显,可选右归丸以温补肾阳,填精固本;若阴阳两虚,兼见烦热、舌红,可减附子、肉桂之温燥,加龟板、知母、黄柏滋阴降火;若肾精亏虚明显,症见记忆力严重减退,可加益智仁、枸杞子、黄精;若兼瘀血阻络,舌有瘀斑,可佐以丹参、川芎、地龙活血通络。此外,中成药如复方苁蓉益智胶囊^[55]、天智颗粒^[56]亦能有效促进神经功能,改善智能水平。研究显示,补肾类中药对线粒体自噬的调控作用较为直接,主要体现在对自噬关键分子的调节上。补肾填精中药的活性成分(如肉苁蓉苷A、毛蕊花糖苷)能够上调PINK1、Parkin等线粒体自噬关键蛋白的表达^[57-58]。当线粒体受损时,PINK1稳定于线粒体外膜,募集并激活Parkin,后者对线粒体蛋白进行泛素化标记,从而启动线粒体自噬^[42]。补肾法可能通过增强这一核心通路,提高细胞对受损线粒体的识别和清除能力,即增强其“自我清洁”的主动性。

4.2 活血化瘀以通线粒体自噬之滞——治“留滞” “留滞”是CSVD病理发展过程中的关键病理环节,其本质为气虚运化无力,导致气滞、血瘀、痰浊等病理产物缠结蕴阻,痹塞脑络。在细胞分子层面,“留滞”与现代医学中因线粒体自噬流受阻导致的异常蛋白聚集、受损细胞器堆积及炎症因子过度释放等病理状态高度相关。因此,“活血化瘀”法的治疗重点在于疏通脑络、化解病理产物,从而为线粒体自噬创造洁净、通畅的细胞内环境。

4.2.1 活血化瘀以通脉络,促进自噬流通 脑小血管乃脑内之络脉,为气血津液上济脑髓的重要通道。血行脉中,周流不息,濡养五脏六腑。若气虚推动无力,或气机郁滞,则血行迟滞而成瘀。《素问·调经论》言:“血气不和,百病乃变化而生”,强调血瘀是疾病发生的重要病理因素。血瘀状态与微循环障碍、血液流变学异常密切相关,在CSVD中直接表现为脑微循环灌注不足,组织缺血缺氧。治疗当以活血化瘀为

主,旨在破血逐瘀、通利脉络。可选用通窍活血汤为代表方,该方以麝香为君,开窍通闭,配以桃仁、红花、赤芍、川芎活血祛瘀,佐以葱白、生姜通阳宣痹,使以黄酒温通血脉,共奏活血通窍之功。通窍活血汤适用于CSVD以腔隙性梗死为主、临床表现为头痛固定不移、言语蹇涩、肢体麻木、舌质紫暗或有瘀点、脉涩的“血瘀脑络”证患者。临床研究证实通窍活血汤有助于改善脑循环动力学,其机制与调节线粒体自噬、调节血管内皮功能、减轻神经炎症密切相关^[32,59-60]。临证若兼见头重如裹、苔白腻,为“痰瘀互结”,可加半夏、陈皮;若兼见神疲乏力、气短懒言,为“气虚血瘀”,须与补阳还五汤或黄芪同用。对于病久病甚、瘀结深锢者,可酌加虫类药物如水蛭、地龙等。此类药物性善走窜,功擅搜剔络脉,专能追拔络中沉伏痼结之邪。中成药诺迪康颗粒^[61]、脑安胶囊^[62]可有效改善脑血流,保护神经细胞,改善CSVD认知功能。

在CSVD临床治疗中川芎应用尤广,应用频率居于首位^[63],其性辛散温通,素有“血中气药”之称,“上达头目,下至血海”,有活血行气之功,临床常与诸化痰药相伍,共奏疏通脑络、推动血行之功,使瘀血消散,新血得生,脑窍得气血濡养则神明清聪。研究表明,川芎及其活性成分不仅能通过抗氧化应激^[64]、减轻神经炎症^[65]从上游减少线粒体损伤的发生,更能调控PINK1/Parkin通路激活线粒体自噬^[66],保护线粒体功能^[67],进而发挥改善血管内皮功能^[68]、维护BBB完整性及延缓认知障碍的进展^[69]。这从现代科学角度深刻阐释了其“行气活血、散瘀通络”传统功效的分子内涵。进一步的基础研究揭示,此类活血化痰类药物的核心活性组分可通过多靶点调控自噬流,如丹参酮Ⅱ_A能上调细胞自噬标志物LC3和自噬相关蛋白1(Beclin1)的表达,通过促进缺血期间的自噬进而抑制细胞凋亡^[70];姜黄素可经PINK1/Parkin通路特异性诱导线粒体自噬,清除受损线粒体,保护脑微血管内皮细胞^[71]。

4.2.2 化痰通络以开清窍,调节自噬平衡 痰浊是水液代谢失常的病理产物,其性黏滞,易阻滞气机,壅塞窍络。《医方集解》指出:“气与血犹水也,盛则流畅,虚则鲜有不滞者。”气机郁滞,津液停聚,则留于脉中,妨碍脑络血液运行。《景岳全书》曰:“痴呆证,凡平素有痰,或以郁结……或以惊恐而渐至痴呆”,《石室秘录》言:“痰势最盛,呆气最深”,痰浊上蒙清窍,阻滞脑络,致使神机失用,灵窍不运,发为呆病。《丹溪心法》云:“痰挟瘀血,遂成窠囊”,指出痰瘀互结为病之深痼。CSVD患者痰浊上蒙清窍,与瘀血互结,阻滞脑络,导致神明失用^[72]。现代研究认为,痰浊状态与脂质代谢紊乱、炎症因子激活等密切相关,这些因素均可干扰自噬流的正常运行^[73]。因此,治疗应以化痰通络为法,旨在涤痰开窍、疏通络脉。临证加减应用黄连温胆汤^[74]、涤痰汤^[75]、半夏白术天麻汤^[76]等方健脾祛湿、化痰息风,可显著改善患者蒙特利尔认知评估量表评分,减轻白质高信号进展,提高日常生活能力。黄连温胆汤适用于影像学以白质高信号为主,临床表现为头重昏蒙、胸闷呕恶、失眠烦躁、舌红苔黄腻、脉滑数的“痰热扰窍”证患者。半夏白术天麻汤则更适用于头重眩暈、恶心欲吐、舌苔白腻的“风痰上扰”证。若痰浊壅盛,苔厚腻,可加

胆南星、石菖蒲、郁金以增强涤痰开窍之力;若痰瘀互结日久,常需配伍丹参、川芎、地龙等活血之品,以收“痰瘀同治”之效;若脾虚甚者,在化痰时亦需顾护脾胃,佐以党参、白术、茯苓健脾以绝生痰之源。现代研究为化痰通络法提供了药理学依据。黄连中的小檗碱具有双向调节自噬的特性,既可增强基础自噬来维持细胞内稳态,又能减弱应激诱导的过度自噬来缓解细胞损伤^[77]。这种“虚则助之,实则抑之”的双向调节特性,与中医“以平为期”的治疗理念契合。黄小波等^[78]研究也证实陈皮-半夏通过降低血管内皮细胞中Beclin1、LC3的表达,抑制自噬过度激活,提高内皮细胞存活率。周黎等^[79]的研究则进一步证实,化痰消浊之法能修复血管性痴呆大鼠神经元线粒体形态与功能,保护髓鞘及突触结构完整性,进而改善认知功能。

5 讨论

CSVD是一种因微血管慢性病变驱动神经实质损害的独特疾病,由于其起病隐匿、病理机制极其复杂,目前仍是神经血管疾病领域的防治难点。传统中医学虽在改善患者临床症状方面独具优势,但宏观的辨证论治与微观的细胞分子病理之间长期存在理论断层;而现代医学的基础研究则往往陷入单一靶点、线性思维的局限,难以应对CSVD慢性、多维度的NVU进行性衰退。本研究创新性地将王永炎院士的“虚气留滞”理论与现代细胞生物学前沿的“线粒体自噬”机制深度融合,构建理解并干预CSVD的新框架。在病理机制的阐释上,突破了以往研究“重宏观轻微观”的局限,使得中医“因虚致实”的抽象概念具有了细胞学证据。在对线粒体自噬机制的理解上,超越了以往单向干预的线性思维,深刻揭示了其在CSVD中的“双向性”特征。在治疗策略的构建上,本研究提出的“补虚通滞”法,为中药复方“多靶点协同”提供了坚实的理论依据。

尽管基于“虚气留滞”调控线粒体自噬防治CSVD具有广阔的前景,但当前研究仍面临显著局限:①目前CSVD基础研究多采用双侧颈总动脉结扎等传统全脑缺血模型,难以精准模拟CSVD“渐进性、微小血管重构”的特异性病理演变,导致动物模型与临床实际存在脱节。②自噬检测手段尚缺乏统一金标准,诸多研究仅依靠单一时间点的LC3-II表达变化进行推断,未采用自噬双标腺病毒等手段动态评估自噬流状态,导致对“保护性”与“损伤性”自噬的归因存在争议。③现有证据多依赖于单一的细胞或动物模型,尚缺乏大样本的CSVD患者临床随机对照试验来验证复方调控线粒体自噬的实际临床效益,且中药复方成分复杂,其在人体内能否真实穿透BBB并达到调控自噬的有效血药浓度,仍需严谨的药代动力学及临床血清药理学支持。

鉴于此,未来的科学研究亟需在以下方面寻求突破:第一,构建高度契合CSVD病理特征与中医证候的专属动物模型,并积极引入NVU多细胞共培养,精准模拟病态脑微环境;第二,在评价体系上,应深化临床与基础的转化研究,将患者的临床表型、影像学特征与线粒体自噬相关标志物的检测相结合,系统运用蛋白免疫印迹法(Western blot)、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)技术,结合活细胞荧

光成像,多维度动态捕捉自噬流的实时变化,寻找中药复方干预的可靠临床生物学靶标;第三,亟需开展严谨的临床随机对照试验,验证复方调控线粒体自噬的实际临床效益;通过剥离与重组复方核心组分群,明确其在“虚气”与“留滞”不同阶段干预自噬流的特异性分子靶标,为CSVD的中医精准治疗提供坚实的高级别循证依据。

6 小结

本文通过将线粒体自噬与“虚气留滞”理论相结合,系统探讨了CSVD的中医病机与现代生物学机制的内在联系。CSVD以元气亏虚为发病之始,以痰瘀痹阻为病理结局,其核心病机可概括为“虚气留滞”。在疾病演进过程中,线粒体自噬功能失调成为连接“虚”与“滞”的关键环节;元气亏虚导致的慢性能量应激激发了保护性自噬的启动无力;“清除”能力下降,自噬流受阻,进而痰浊、瘀血等毒性产物堆积,进一步诱发了损伤性自噬的过度激活,最终驱动了NVU功能失调、BBB损伤及脑白质脱髓鞘等一系列病理改变。在治疗策略上,中医药强调以“补虚通滞”为根本法则,通过“益气培元”以重塑能量代谢源头、恢复自噬启动之本,兼以“活血化痰”以清除毒性代谢产物、疏通自噬降解之滞,从而实现多靶点、多层次的整体调控。

因此,将线粒体自噬与“虚气留滞”理论相融合,不仅深刻诠释了CSVD“因虚致实”的微观生物学实质,也为中西医结合防治该病拓宽了科学路径。亟需依托“病证结合”的特异性评价体系与动态示踪技术,解析不同证候阶段线粒体自噬的时空演变特征,进而优化复方配伍规律,为突破CSVD临床防治瓶颈、推动中医药精准干预提供坚实的循证支撑。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 胡文立,杨磊,李譞婷,等. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. 中国卒中杂志,2021,16(7):716-726.
HU W L, YANG L, LI X T, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease 2021[J]. Chin J Stroke, 2021, 16(7):716-726.
- [2] WARDLAW J M, BENVENISTE H, WILLIAMS A. Cerebral vascular dysfunctions detected in human small vessel disease and implications for preclinical studies[J]. Annu Rev Physiol, 2022, 84:409-434.
- [3] RAPOSO N, ZANON ZOTIN M C, SEIFFGE D J, et al. A causal classification system for intracerebral hemorrhage subtypes[J]. Ann Neurol, 2023, 93(1):16-28.
- [4] 黄世敬,王永炎. 缺血性脑白质病变“虚气留滞”病机探讨[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(8):513-516.
HUANG S J, WANG Y Y. Discussion on the pathogenesis of "deficient qi stagnation" in ischemic white matter lesions[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2011, 34(8):513-516.
- [5] 赵芳芳,郭燕可,王雪可,等. 基于PINK1/Parkin介导的线粒体自噬探讨中药防治神经退行性疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20252238.
ZHAO F F, GUO Y K, WANG X K, et al. Research progress on

traditional Chinese medicine in prevention and treatment of neurodegenerative diseases based on PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20252238.

- [6] WANG Y, WANG Y, LI S, et al. Insights of Chinese herbal medicine for mitochondrial dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion induced cognitive impairment: Existed evidences and potential directions[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1138566.
- [7] 刘艳,董新刚,王晓元,等. 线粒体自噬与血管性认知障碍的相关性研究进展[J]. 协和医学杂志,2025,16(2):338-349.
LIU Y, DONG X G, WANG X Y, et al. Research progress on the correlation between mitophagy and vascular cognitive impairment[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2025, 16(2):338-349.
- [8] 高维,郭蓉娟,王永炎. 论七情致病“虚气留滞”病因病机新认识[J]. 环球中医药,2019,12(10):1490-1494.
GAO W, GUO R J, WANG Y Y. New understanding on etiology and pathogenesis of "deficient Qi stagnation" caused by seven emotions[J]. Global Tradit Chin Med, 2019, 12(10):1490-1494.
- [9] POELS M M F, IKRAM M A, VAN DER LUGT A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: The rotterdam scan study[J]. Stroke, 2011, 42(3):656-661.
- [10] ALBER J, ALLADI S, BAE H J, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities[J]. Alzheimers Dement (N Y), 2019, 5:107-117.
- [11] KALARIA R, ENGLUND E. Neuropathological features of cerebrovascular diseases[J]. Pathology, 2025, 57(2):207-219.
- [12] 汪峰,杨楠,何宇峰,等. 脑小血管病相关认知功能障碍中医证型分布研究[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(14):1507-1510.
WANG F, YANG N, HE Y F, et al. Distribution of TCM syndrome types in cognitive impairment related to cerebral small vessel disease[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(14):1507-1510.
- [13] SALMINA A B, KHARITONOVA E V, GORINA Y V, et al. Blood-brain barrier and neurovascular unit *in vitro* models for studying mitochondria-driven molecular mechanisms of neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9):4461.
- [14] YANG M, WEI X, YI X, et al. Mitophagy-related regulated cell death: Molecular mechanisms and disease implications[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(7):505.
- [15] ZANG H, LI X, YANG X, et al. The role of pericytes in homeostasis and cardiovascular disease: A comprehensive review[J]. J Adv Res, 2026; S2090-1232(26)00170-0.
- [16] HOWDEN J H, HAKANSSON H, NIETO-ROSTRO M, et al. Hexokinase 2 interacts with PINK1 to facilitate mitophagy in astrocytes and restrain inflammation-induced neurotoxicity[J]. Cell Rep, 2025, 44(6):115809.
- [17] CUNNANE S C, TRUSHINA E, MORLAND C, et al. Brain energy rescue: An emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(9):609-633.
- [18] LABARTA-BAJO L, ALLEN N J. Astrocytes in aging[J].

- Neuron, 2025, 113(1): 109-126.
- [19] GORDON G R J, MULLIGAN S J, MACVICAR B A. Astrocyte control of the cerebrovasculature[J]. *Glia*, 2007, 55(12): 1214-1221.
- [20] YAZDANKHAH M, GHOSH S, SHANG P, et al. BNIP3L-mediated mitophagy is required for mitochondrial remodeling during the differentiation of optic nerve oligodendrocytes[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3140-3159.
- [21] PALIKARAS K, TAVERNARAKIS N. Regulation and roles of mitophagy at synapses[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 187: 111216.
- [22] POLÁCHOVÁ E, BACH K, HEUTEN E, et al. Chemical blockage of the mitochondrial rhomboid protease PARL by novel ketoamide inhibitors reveals its role in PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(1): 251-265.
- [23] HAN R, LIU Y, LI S, et al. PINK1-PRKN mediated mitophagy: Differences between *in vitro* and *in vivo* models[J]. *Autophagy*, 2023, 19(5): 1396-1405.
- [24] WANG Y, REN T, LI C, et al. Mechanisms involved in the regulation of mitochondrial quality control by PGAM5 in heart failure[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(3): 510-518.
- [25] IORIO R, CELENZA G, PETRICCA S. Mitophagy: Molecular mechanisms, new concepts on Parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis[J]. *Cells*, 2021, 11(1): 30.
- [26] 张昕洋, 陈志刚, 吴艺帆, 等. 自噬在神经血管单元中作用的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(9): 1703-1711.
- ZHANG X Y, CHEN Z G, WU Y F, et al. Research progress on the role of autophagy in neurovascular unit [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2021, 37(9): 1703-1711.
- [27] WU K, HUANG C, ZHENG W, et al. Activation of mitophagy improves cognitive dysfunction in diabetic mice with recurrent non-severe hypoglycemia[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2024, 580: 112109.
- [28] 邱苗苗, 何红云, 邓仪昊. 基于自噬溶酶体形成机制调控缺血性脑卒中后神经元自噬流[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2023, 50(1): 78-86.
- QIU M M, HE H Y, DENG Y H. Regulation of neuronal autophagy flow after ischemic stroke based on the mechanism of autophagic lysosome formation[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2023, 50(1): 78-86.
- [29] HUO Q, ZHANG Y, ZHAO J, et al. HIF-1 α /BNIP3-mediated mitophagy mitigates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation[J]. *Eur J Med Res*, 2026, 31(1): 251.
- [30] SU S H, WU Y F, WANG D P, et al. Inhibition of excessive autophagy and mitophagy mediates neuroprotective effects of URB597 against chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 733.
- [31] WANG F, ZHOU W, HUANG L, et al. Artesunate alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing FUNDC1-mediated excessive mitophagy[J]. *Brain Res Bull*, 2025, 228: 111407.
- [32] 张家欢, 方兴, 徐秋风, 等. 基于“瘀毒”与“自噬”理论的关系探讨脑小血管性认知功能障碍的病机及通窍活血汤的治疗机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(21): 3956-3962.
- ZHANG J H, FANG X, XU Q F, et al. Exploring the pathogenesis of cerebral small vessel disease-related cognitive impairment and the therapeutic mechanism of Tongqiao Huoxue decoction based on the relationship between "stasis-toxin" and "autophagy" theories[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2023, 21(21): 3956-3962.
- [33] 李泽, 宁婧鑫, 李霞, 等. FUNDC1下调减少线粒体自噬促发衰老血管内皮功能障碍[J]. *心脏杂志*, 2024, 36(5): 497-503.
- LI Z, NING J X, LI X, et al. Down-regulation of FUNDC1 reduces mitophagy and induces dysfunction of senescent vascular endothelial cells[J]. *Chin Heart J*, 2024, 36(5): 497-503.
- [34] WANG D Q, WANG L, ZHAO P, et al. Role of necroptosis and neuroinflammation in CSVD-associated cognitive decline in db/db mice[J]. *FASEB J*, 2025, 39(18): e70868.
- [35] SCHLETT J S, METTANG M, SKAF A, et al. NF- κ B is a critical mediator of post-mitotic senescence in oligodendrocytes and subsequent white matter loss [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 24.
- [36] SUN X, QIAN M, LI H, et al. FKBP5 activates mitophagy by ablating PPAR- γ to shape a benign remyelination environment [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 736.
- [37] IADECOLA C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42.
- [38] RAJEEV V, FANN D Y, DINH Q N, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1639-1658.
- [39] 李静, 钟森杰, 匡慧芳, 等. 基于“虚气留滞”理论探析心肌能量底物代谢重构的病机与中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(17): 195-202.
- LI J, ZHONG S J, KUANG H F, et al. Analysis of pathogenesis and research progress of traditional Chinese medicine intervention in myocardial energy substrate metabolism remodeling based on the theory of "deficient Qi stagnation"[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(17): 195-202.
- [40] 阮培森, 郑耀, 董卓亚, 等. AMPK信号通道调节自噬和线粒体稳态的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36(4): 425-429.
- RUAN P S, ZHENG Y, DONG Z Y, et al. Research progress on AMPK signaling pathway regulating autophagy and mitochondrial homeostasis[J]. *Chin Crit Care Med*, 2024, 36(4): 425-429.
- [41] QI X, FU X, WANG H, et al. Modulating UNC-51-like kinase 1 (ULK1) to treat diseases: A perspective from autophagic initiator to druggable target[J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 246: 117692.
- [42] KUBLI D A, GUSTAFSSON Å B. Mitochondria and mitophagy: The Yin and Yang of cell death control[J]. *Circ Res*, 2012, 111(9): 1208-1221.
- [43] ZHU Y, ZHANG J, DENG Q, et al. Mitophagy-associated programmed neuronal death and neuroinflammation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1460286.
- [44] FIVENSON E M, LAUTRUP S, SUN N, et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging[J]. *Neurochem Int*, 2017, 109: 202-209.
- [45] KREMER R, WILLIAMS A, WARDLAW J. Endothelial cells as

- key players in cerebral small vessel disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2025, 26(3): 179-188.
- [46] ZHANG M, LAN X, GAO Y, et al. MCC950 suppresses NLRP3-dependent neuroinflammation and ameliorates cognitive decline in a rat model of cerebral small vessel disease [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(6): 2425-2432.
- [47] 张瑞, 贾福运, 闫景顺, 等. 基于“脾-线粒体”和“湿浊痰饮类病”学说探析心力衰竭发病与辨治 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(10): 265-274.
- ZHANG R, JIA F Y, YAN J S, et al. Analysis of pathogenesis, differentiation, and treatment of heart failure based on the theories of "spleen-mitochondrion" and "dampness-turbidity-phlegm-fluid type diseases" [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(10): 265-274.
- [48] 孙明竹. 加味益气聪明汤治疗血管性痴呆的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- SUN M Z. Clinical study on modified Yiqi Congming Decoction in treating vascular dementia [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [49] 李美杰, 马艳, 时伟, 等. 养血清脑颗粒联合胞磷胆碱治疗非痴呆型老年脑小血管病相关认知功能障碍临床观察 [J]. *中国药业*, 2025, 34(22): 107-110.
- LI M J, MA Y, SHI W, et al. Clinical observation of Yangxue Qingnao granule combined with citicoline in treatment of non-dementia elderly cerebral small vessel disease-related cognitive impairment [J]. *China Pharm*, 2025, 34(22): 107-110.
- [50] 王天宝, 马冬璞, 刘毓, 等. 黄芪甲苷对急性心力衰竭大鼠心肌线粒体能量代谢的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(4): 884-891.
- WANG T B, MA D P, LIU Y, et al. Effects of astragaloside IV on myocardial mitochondrial energy metabolism in rats with acute heart failure [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2022, 39(4): 884-891.
- [51] 韩雪, 白巧云, 申林, 等. 人参皂苷 Rb₁ 通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴调节线粒体裂变融合缓解哮喘气道炎症 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(4): 798-799.
- HAN X, BAI Q Y, SHEN L, et al. Ginsenoside Rb₁ alleviates asthmatic airway inflammation by regulating mitochondrial fission and fusion via AMPK/SIRT1/PGC-1 α axis [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(4): 798-799.
- [52] 刁喆园, 王峰, 周生花, 等. 地黄饮加减治疗血管性痴呆肾虚痰瘀证的临床疗效评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 65-71.
- DIAO Z Y, WANG F, ZHOU S H, et al. Clinical efficacy evaluation of modified Dihuang decoction in treating vascular dementia with syndrome of kidney deficiency and phlegm-stasis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(13): 65-71.
- [53] 刘影哲, 吕蓉, 杨建飞, 等. 地黄饮子治疗血管性痴呆的网络药理学分子机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(21): 2989-2996.
- LIU Y Z, LYU R, YANG J F, et al. Molecular mechanism of Dihuang Yinzi in treating vascular dementia based on network pharmacology [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2022, 31(21): 2989-2996.
- [54] 张尚鑫, 毕家香, 周利民. 加味地黄饮对脑小血管病认知障碍患者血清 MMP-9、hs-CRP、SOD 的影响 [J]. *中医药导报*, 2020, 26(14): 40-43.
- ZHANG S X, BI J X, ZHOU L M. Effects of modified Dihuang decoction on serum MMP-9, hs-CRP and SOD in patients with cognitive impairment due to cerebral small vessel disease [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 26(14): 40-43.
- [55] 李琳, 曾嵘, 李万婷, 等. 复方苻蓉益智胶囊联合尼莫地平治疗脑小血管病相关认知障碍的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(19): 3620-3624.
- LI L, ZENG R, LI W T, et al. Efficacy of compound Congrong Yizhi capsule combined with nicergoline in treatment of cognitive impairment related to cerebral small vessel disease [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(19): 3620-3624.
- [56] 蒋琦姝, 杨阿莉, 蒋珊, 等. 天智颗粒治疗轻中度血管性痴呆肝阳上亢证的疗效与安全性观察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(5): 490-494.
- JIANG Y S, YANG A L, JIANG S, et al. Observation on efficacy and safety of Tianzhi granule in treating mild-to-moderate vascular dementia with syndrome of hyperactivity of liver-yang [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2021, 41(5): 490-494.
- [57] LI W, DENG R, JING X, et al. Acteoside ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through inhibiting peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 79-91.
- [58] XU C, WU Y, TANG L, et al. Protective effect of cistanoside A on dopaminergic neurons in Parkinson's disease via mitophagy [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2023, 70(1): 268-280.
- [59] 张令霖, 连新福, 陈昕, 等. 通窍活血汤联合西药治疗血管性痴呆临床疗效和安全性 Meta 分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(10): 2287-2292.
- ZHANG L L, LIAN X F, CHEN X, et al. Meta-analysis of clinical efficacy and safety of Tongqiao Huoxue decoction combined with western medicine in treatment of vascular dementia [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2021, 38(10): 2287-2292.
- [60] 许鑫, 张原愿. 通窍活血汤加减治疗血管性痴呆的临床效果及对脑循环动力学的影响 [J]. *中药材*, 2023, 46(7): 1-5.
- XU X, ZHANG Y Y. Clinical effect of modified Tongqiao Huoxue decoction on vascular dementia and its influence on cerebral circulation dynamics [J]. *J Chin Med Mater*, 2023, 46(7): 1-5.
- [61] 陈英, 彭佳雯, 廖鑫, 等. 诺迪康胶囊通过促血管新生机制改善脑小血管病大鼠认知及运动功能作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2026, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20260115.501.
- CHEN Y, PENG J W, LIAO X, et al. Nuodikang Capsule improves cognitive and motor function in rats with cerebral small vessel disease via promoting angiogenesis [J]. *China J Chin Mater Med*, 2026, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20260115.501.
- [62] 刘海顺, 饶凯华, 黄文新, 等. 脑安胶囊联合尼莫地平、认知训练对脑小血管病伴轻度认知障碍患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2022, 44(9): 3076-3079.

- LIU H S, RAO K H, HUANG W X, et al. Clinical efficacy of Naoan capsule combined with nimodipine and cognitive training in patients with cerebral small vessel disease with mild cognitive impairment[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(9): 3076-3079.
- [63] 牟雷, 龚胜兰, 马华萍, 等. 基于数据挖掘的中医药治疗脑血管病用药规律研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(10): 1770-1775.
- MU L, GONG S L, MA H P, et al. Study on medication rules of traditional Chinese medicine in treating cerebral small vessel disease based on data mining[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2023, 21(10): 1770-1775.
- [64] CHOI E S, YOON J J, HAN B H, et al. Ligustilide attenuates vascular inflammation and activates Nrf2/HO-1 induction and, NO synthesis in HUVECs[J]. *Phytomedicine*, 2018, 38: 12-23.
- [65] XIAO Y, WANG Y C, LI L L, et al. Lactones from *Ligusticum chuanxiong* Hort. reduces atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice via inhibiting over expression of NF- κ B-dependent adhesion molecules[J]. *Fitoterapia*, 2014, 95: 240-246.
- [66] 于泽怪, 董树, 柴丽娟, 等. 川芎嗪通过 PINK1/Parkin 介导自噬增强脑微血管内皮细胞紧密连接蛋白表达[J]. *中国药理学通报*, 2026, 42(1): 198-200.
- YU Z Y, DONG S, CHAI L J, et al. Tetramethylpyrazine enhances tight junction protein expression in brain microvascular endothelial cells by promoting autophagy via PINK1/Parkin pathway[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2026, 42(1): 198-200.
- [67] FAN X, WANG E, HE J, et al. Ligustrazine protects homocysteine-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells by modulating mitochondrial dysfunction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(6): 591-599.
- [68] WU H J, HAO J, WANG S Q, et al. Protective effects of ligustrazine on TNF- α -induced endothelial dysfunction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2-3): 365-369.
- [69] 周雪, 李小清, 刘琪, 等. 川芎挥发油防治脂多糖致小鼠血管认知障碍的作用机制研究[J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2390-2397.
- ZHOU X, LI X Q, LIU Q, et al. Mechanism of volatile oil from *Ligusticum chuanxiong* in prevention and treatment of lipopolysaccharide-induced vascular cognitive impairment in mice[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(10): 2390-2397.
- [70] ZHANG X, WANG Q, WANG X, et al. Tanshinone II_A protects against heart failure post-myocardial infarction via AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108599.
- [71] 覃玉群, 赵建军, 王辉, 等. 姜黄素通过 PINK1/Parkin 通路减轻 OGD/R 诱导的脑微血管内皮细胞损伤[J]. *神经解剖学杂志*, 2024, 40(5): 593-600.
- QIN Y Q, ZHAO J J, WANG H, et al. Curcumin alleviates OGD/R-induced injury of brain microvascular endothelial cells through PINK1/Parkin pathway[J]. *Chin J Neuroanat*, 2024, 40(5): 593-600.
- [72] 田雨沐, 潘菊华. 基于肾虚-痰瘀互结-毒损络病机探讨脑血管病[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(8): 1525-1529.
- TIAN Y M, PAN J H. Discussion on cerebral small vessel disease based on pathogenesis of kidney deficiency, intermingled phlegm and stasis, and toxin damaging brain collaterals[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2023, 21(8): 1525-1529.
- [73] 喻松仁, 邓逸菲, 张一文, 等. 从中医痰湿相关理论探讨调控自噬干预肥胖的理论依据[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4): 135-138.
- YU S R, DENG Y F, ZHANG Y W, et al. Exploring the theoretical basis of regulating autophagy to intervene obesity from TCM phlegm-dampness related theory[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(4): 135-138.
- [74] 王非, 姜磊. 万氏清心化痰汤治疗脑小血管病白质病变 MCI 的疗效观察及对 BDNF、NSE 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(1): 140-142.
- WANG F, JIANG L. Therapeutic effect of Wan's Qingxin Huatan decoction on white matter lesions with mild cognitive impairment in cerebral small vessel disease and its influence on BDNF and NSE[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(1): 140-142.
- [75] 丁瑞丛, 王峰, 徐晓玉, 等. 涤痰汤加味方对血管性痴呆认知功能、相关炎症指标的改善及影响[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(7): 96-100.
- DING R C, WANG F, XU X Y, et al. Improvement and influence of modified Ditan decoction on cognitive function and related inflammatory indicators in vascular dementia[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(7): 96-100.
- [76] 伍小玲, 宁为民, 刘发生, 等. 天麻脑髓颗粒联合高压氧对血管性痴呆患者炎症因子、MMP-9、Hcy 和 SOD 表达的影响研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(10): 2648-2655.
- WU X L, NING W M, LIU F S, et al. Study on effects of Tianma Jiannao Granule combined with hyperbaric oxygen on expression of inflammatory factors, MMP-9, Hcy and SOD in patients with vascular dementia[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2024, 41(10): 2648-2655.
- [77] 罗玉萍, 黄芝瑛, 张河战, 等. 小檗碱双向调节细胞自噬机制的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(1): 46-52.
- LUO Y P, HUANG Z Y, ZHANG H Z, et al. Research progress on bidirectional regulatory mechanisms of berberine on cellular autophagy[J]. *Chin J New Drugs*, 2022, 31(1): 46-52.
- [78] 黄小波, 陈文强, 王宁群, 等. 陈皮-半夏对内皮细胞损伤保护机制的研究[J]. *北京中医药*, 2014, 33(11): 868-871.
- HUANG X B, CHEN W Q, WANG N Q, et al. Protective mechanism of Citri Reticulatae Pericarpium-Pinelliae Rhizoma on endothelial cell injury[J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2014, 33(11): 868-871.
- [79] 周黎, 李智杰, 潘微, 等. 加味涤痰汤对血管性轻度认知障碍模型大鼠行为学及超微病理影响研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(7): 1583-1585.
- ZHOU L, LI Z J, PAN W, et al. Effect of modified Ditan Decoction on behavior and ultrathin pathology in vascular mild cognitive impairment model rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2020, 31(7): 1583-1585.

[责任编辑 王鑫]