

基于“异病同治”探讨活血解毒法治疗冠心病和 认知功能障碍的机制

徐仕晗^{1,2}, 刘艳飞^{1,2}, 刘凤岚³, 王青^{1,2}, 刘玥^{2*}, 徐凤芹^{1,2,3*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;

2. 中国中医科学院西苑医院 国家中医心血管病临床医学研究中心, 北京 100091;

3. 广东药科大学 研究生院, 广州 510006)

[摘要] 我国即将进入深度老龄化社会,多病共存逐渐增加,冠心病与认知功能障碍的发病率也逐年升高,两者相互影响,互为因果,成为危害老年人健康的重大慢病,积极探索对其中中西医结合防治方法具有重大的临床意义。中医对冠心病和认知功能障碍关系的认知最早见于《黄帝内经》,而随着对冠心病和认知功能障碍认识的不断深化,“瘀”与“毒”对两者并病的影响越来越得到学界关注。中医对冠心病和认知功能障碍病因病机的认识具有共通性,“异病同治”理论为中医临床辨治病机相同的不同疾病提供了理论基础,同时也符合现代医学对多病共存整体性和个体化的防治原则。基于此,本文系统提出了“瘀毒互结”为冠心病和认知功能障碍的重要病因病机,探讨了活血解毒方药可能通过调节神经酰胺代谢,激活沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1),抑制细胞焦亡、调节丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子- κ B(MAPK/NF- κ B)信号通路、抑制线粒体分裂和调节DNA甲基化等方面异病同治冠心病和认知功能障碍的作用机制,以期对未来中医药防治冠心病和认知障碍研究提供思路。

[关键词] 活血解毒法; 异病同治; 冠心病; 认知功能障碍; 沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1); 丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子- κ B(MAPK/NF- κ B)信号通路

[中图分类号] R22;R242; R2-031;R541.4;R749.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)21-0185-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222193

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220812.1259.010.html>

[网络出版日期] 2022-08-12 15:48

Mechanism of Blood-activating and Toxin-removing Method in Treatment of Coronary Heart Disease and Cognitive Dysfunction Based on Treating Different Diseases with Same Method

XU Shihan^{1,2}, LIU Yanfei^{1,2}, LIU Fenglan³, WANG Qing^{1,2}, LIU Yue^{2*}, XU Fengqin^{1,2,3*}

(1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases of Traditional Chinese Medicine,

Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

3. Graduate School, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] As China is about to enter an era of deep aging, the coexistence of multiple diseases is gradually increasing. Coronary heart disease (CHD) and cognitive dysfunction also show increasing incidence year by year. The two diseases affect and cause each other, becoming the major chronic diseases harmful to the health of the elderly. It is of great clinical significance to explore the methods integrating traditional Chinese and

[收稿日期] 2022-04-27

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01406);国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程岐黄学者项目(02045006)

[第一作者] 徐仕晗,在读硕士,从事中西医结合防治老年病研究,E-mail:2964078411@qq.com

[通信作者] *刘玥,博士,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治心血管病研究,E-mail:liuyue@188.com;

*徐凤芹,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治老年病研究,E-mail:dr.xufengqin@hotmail.com

western medicine for the prevention and treatment of the two diseases. The relationship between CHD and cognitive dysfunction in traditional Chinese medicine (TCM) was first recorded in *Huangdi's Internal Classic* (*Huang Di Nei Jing*). As the understanding of CHD and cognitive dysfunction is deepening, the influences of stasis and toxin on both diseases have attracted increasing attention. According to the theories of TCM, CHD and cognitive dysfunction have common points in the etiology and pathogenesis. Therefore, the theory of treating different diseases with same method provides a theoretical basis for the clinical treatment of different diseases with the same pathogenesis. Moreover, this theory conforms to the principle of integrated and individualized prevention and treatment of multi-disease coexistence in modern medicine. This paper systematically proposed that the coexistence of stasis and toxin is a major pathogenesis of CHD and cognitive dysfunction. We then explored the possible mechanisms of the blood-activating and toxin-removing method in the treatment of CHD and cognitive dysfunction based on the theory of treating different diseases with same method. The mechanisms include the regulation of ceramide metabolism, activation of silent mating-type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1), inhibition of pyroptosis, regulation of mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- κ B (MAPK/NF- κ B) signaling pathway, inhibition of mitochondrial division, and regulation of DNA methylation. We hope this paper will provide an idea for the future research on the prevention and treatment of CHD and cognitive dysfunction with TCM.

[Keywords] activating blood and removing toxin; treating different diseases with the same method; coronary heart disease; cognitive dysfunction; silent mating-type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1); mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- κ B (MAPK/NF- κ B) signaling pathway

冠心病和认知障碍均是危害人类健康的重大慢性疾病。以冠状动脉粥样硬化为基本特征的心血管事件链(从心血管危险因素到终末期心脏疾病如心力衰竭)的影响已扩大到心脏以外的器官,尤其是大脑并影响认知功能^[1-2]。认知功能障碍从记忆力、执行力和计算力等的轻度受损到阿尔茨海默病乃至痴呆均有不同程度的表现^[3]。冠心病和认知功能障碍之间存在共同的危险因素如高血压,糖尿病,高脂血症和吸烟等^[4-5],且互相影响。一方面冠心病可促进认知障碍的发生^[6],另一方面认知功能障碍也会增加冠心病患者的死亡率^[7]。冠心病患者认知障碍的发生率较普通人群升高35%~46%^[8-9],因此积极探索冠心病和认知障碍患者的中西医结合防治具有重要的临床意义。冠心病属于中医“胸痹心痛”范畴,认知功能障碍属于中医“痴呆”范畴,最早阐述两者关系的见于《黄帝内经》,其中《黄帝内经·素问·灵兰秘典论》言:“心者,君主之官,神明出焉。”《黄帝内经·灵枢·本神》言:“心藏脉,脉舍神”。表明精神活动是由心所主,心脉痹阻可致心主神明功能的异常。

随着对冠心病和认知功能障碍中医病机认识的不断深入,特别是“瘀毒”为胸痹的主要病因^[10]及“毒损脑络,脑络痹阻”为认知障碍的重要病机^[11]被提出,“瘀毒互结”被认为是冠心病和认知功能障碍

发生发展的共同病机,同时临床研究表明,活血解毒在冠心病和认知功能障碍的防治中有一定疗效^[12-15]。异病同治指具有相同证候的不同疾病可根据同一治则治法进行辨证治疗,是中医临床辨证论治实践的普遍现象^[16],并在临床上取得了确切的疗效,因此基于异病同治理论,探讨活血解毒治疗冠心病和认知功能障碍的作用机制具有重要意义。

1 瘀毒互结为冠心病和认知功能障碍的重要病因病机

“瘀毒”概念内涵有二,一指瘀、毒两种病因病机共存;二是瘀血蕴结日久而化毒^[10]。瘀血贯穿于冠心病发生发展的全过程,当患者处于冠心病稳定期时,以血脉瘀阻为主,而内生毒邪潜伏不发;当患者出现急性心血管事件时,则是瘀血日久化毒,同时也是潜伏之毒从量变到质变的结果,最终“毒瘀互结,痹阻心脉,蚀伤心脉”。《黄帝内经·素问·宣明五气篇》言:“心藏神”,心具有主持精神、意识、思维等中枢神经活动,而瘀毒互结会使“心藏神”的功能出现异常。《黄帝内经·灵枢·本神》言:“心藏脉,脉舍神”,瘀毒易蚀伤心脉,导致神机失用。脑具有“邪易蒙,窍易闭,脉易损”的生理特点^[17],当邪气侵犯脑窍,易致痰浊瘀血内生,一项409例冠心病认知障碍患者证候分布的研究表明,瘀阻脑络证为占

比最多的证候^[18]。《难经》言：“人头者，诸阳之会也”，邪气及内生之痰浊瘀血易从阳化热化火，《洞天奥旨》言：“火盛则毒生”“热乃化毒”，故脑部瘀血易蕴而化毒而致瘀毒互结。王永炎院士提出“毒损脑络，脑络闭阻”是痴呆的重要病机^[11]，石玉如等^[19]认为瘀毒是血管性认知功能障碍的重要致病因素。有学者提出“虚-瘀-浊-毒”为痴呆的基本病机，并以此创立了还脑益聪方，能够有效改善患者认知功能障碍^[20]。亦有研究发现活血解毒方药能够明显改善患者认知功能^[15]。

综上所述，冠心病和认知功能障碍具有瘀毒互结这一相同的中医病机，且逐渐引起学界的重视，依据“异病同治”及方证对应，活血解毒辨治冠心病和认知功能障碍成为重要的防治方法之一。

2 异病同治的现代内涵

异病同治起始于《黄帝内经》，发扬于《伤寒杂病论》，明确于清陈士铎《石室秘录》^[21]。异病同治不仅体现了中医辨证论治的核心精神，并在临床取得了确切的疗效，同时以异病同治为切入点是揭示中医证候科学内涵的重要途径^[16]。随着异病同治在临床的广泛应用，对其认识也在逐渐深化，有学者提出“以证统病，异病同治”，即以证为主线，将不同疾病归纳于同一证候下，从而将多种不同疾病视为一个整体进行辨治的诊疗模式^[22]。随着我国即将进入深度老龄化社会，多病共存患者数量逐渐增加^[23]，“以证统病，异病同治”符合多病共存防治策略的整体性和个体化原则^[24]。但“以证统病，异病同治”不能忽视病的重要性及条件性，其中的病应具有相同病理基础或其病理之间具有一定的因果联系^[25]。

随着现代医学的发展，相同病机可以被理解为不同疾病间相同病理特征所构成的疾病分子网络^[26]，当药物能够靶向这一疾病分子网络时，就能够对不同疾病进行治疗。“瘀毒互结”作为冠心病重要的中医病因病机，现代研究将其解释为动脉粥样硬化病变中炎症程度的不断加重、活性氧的增加及其他病理产物的大量生成所导致的变化^[27]。有文献报道冠心病和认知功能障碍作为一种多病共存的形式，动脉粥样硬化为其共同的病理特征之一^[28]。研究表明随着动脉粥样硬化程度的加重，认知功能呈显著线性下降趋势^[29]，脑血管动脉粥样硬化的形成会使得脑组织局部微循环的紊乱及炎症因子和活性氧的升高，从而导致脑组织缺血缺氧和神经细胞损伤^[30-31]。因此“瘀毒互结”作为冠心病和认知功能障碍共同的病因病机，其现代内涵可以被理解为动脉粥样硬化所构成的疾病分子网络，而活血解毒法为其重要的异病同治治法，活血解毒法能够依据其多成分、多靶点、多通路的优势更好的靶向这一复杂分子网络。因此，基于异病同治理论探讨活血解毒方药的相关治疗学靶标，能为中西医结合防治冠心病和认知功能障碍提供有效的防治思路和策略。

3 活血解毒法治疗冠心病和认知功能障碍相关机制

活血解毒法在冠心病和认知障碍的防治中得到较为广泛的应用，既往研究发现活血解毒方药（包括单味中药和复方），如大黄、虎杖^[32]，黄连解毒汤^[33]，四妙勇安汤^[34]等在冠心病和认知功能障碍的研究中取得了相关进展，现依据作用机制分述如下。活血解毒治疗冠心病和认知功能障碍相关机制见图1。

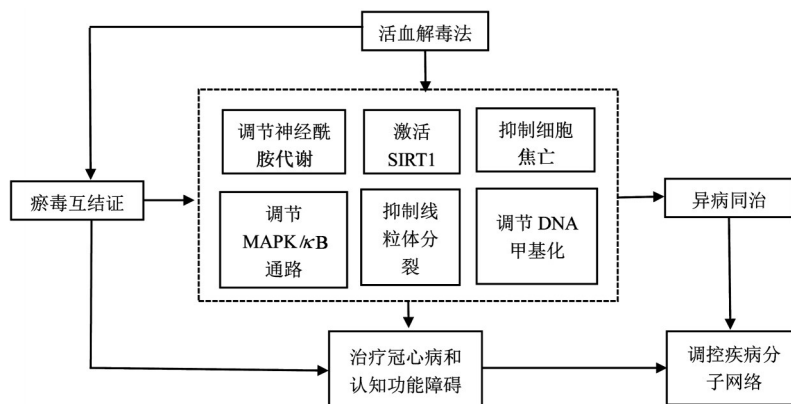


图1 活血解毒异病同治冠心病和认知功能障碍的机制

Fig. 1 Mechanism of promoting blood circulation and detoxication treat coronary heart disease and cognitive dysfunction based on "treating different diseases with same method"

3.1 调节神经酰胺代谢 黄连解毒汤能够降低阿尔茨海默病小鼠血浆神经酰胺的水平,从而减少白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,缓解炎症、改善认知功能障碍^[35]。黄连解毒汤由黄芩、黄连、黄柏和栀子组成,是清热解暑名方。《神农本草经》言:“黄芩,下血闭”。《雷公炮制药性解》言:“栀子,开郁泻火”。因此活血解毒也是黄连解毒汤重要功效之一。研究表明黄连解毒汤具有改善冠心病和认知功能障碍的作用^[33,36]。神经酰胺是鞘脂的基本前体,而鞘脂是脂质双分子层的重要组成部分^[37]。神经酰胺水平在冠心病患者的血浆中显著升高^[38],与左前降支冠脉狭窄的严重程度独立正相关^[39]。研究表明神经酰胺能够促进神经细胞活性氧生成和炎症反应,诱发神经细胞凋亡^[40-41],并且能降低血管内皮细胞内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性、激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶和破坏线粒体功能来导致血管内皮功能的障碍^[42]。因此,神经酰胺在冠心病和认知功能障碍共病发生中扮演了重要角色,而黄连解毒汤作为能够调节神经酰胺代谢的方剂,推测其可能通过这一途径来治疗冠心病和认知功能障碍。

3.2 抑制细胞焦亡,调节MAPK/NF- κ B通路 于宇等^[43]发现四妙勇安汤能明显降低载脂蛋白E敲除(AopE^{-/-})小鼠模型Toll样受体4(TLR4)、NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、Gasdermin D(GSDMD)、白细胞介素(IL-1) β 蛋白表达水平,提示四妙勇安汤能够抑制TLR4/NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路从而抑制细胞焦亡并最终改善主动脉粥样硬化。四妙勇安汤由金银花、玄参、当归和甘草组成,具有清热解毒,活血止痛的功效。现代研究表明,四妙勇安汤具有抗动脉粥样硬化^[44],稳定易损斑块^[34]的作用。研究报道NLRP3/Caspase信号通路介导的神经细胞焦亡是阿尔茨海默病的发病机制之一^[45],阿尔茨海默病患者脑脊液中GSDMD水平升高^[46]。由上可知,NLRP3/Caspase-1/GSDMD介导的细胞焦亡在认知功能障碍和冠心病的发病中是重要的共同发病机制,四妙勇安汤作为一种具有活血解毒功效的“细胞焦亡抑制剂”,可以通过抑制NLRP3/Caspase-1/GSDMD介导的细胞焦亡来治疗冠心病和认知功能障碍。SU等^[47]研究发现四妙勇安汤能够通过调节MAPK/NF- κ B信号通路改善心肌细胞炎症反应,并显著改善左室射血分数。MAPK/NF- κ B信号通路能够介导心肌缺血再灌注损伤的

发生^[48],同时在认知功能障碍的发生中也非常重要^[49],因此四妙勇安汤可以通过MAPK/NF- κ B信号通路来防治冠心病和认知功能障碍。

3.3 激活沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)

研究发现SIRT1活性的升高能够阻止 β 淀粉蛋白导致的细胞凋亡^[50]和活性胶质细胞的增生^[51],从而起到保护神经的作用。虎杖作为一种具有活血解毒、利湿退黄的中药,其主要成分包括虎杖苷和白藜芦醇等^[52]。NAVARRO-CRUZ等^[53]研究表明长期服用白藜芦醇8个月后能够显著改善大鼠的认知功能,且能保持海马组织细胞结构的完整性,可能与SIRT1的表达增加有关。同时虎杖能够升高冠状动脉微血栓小鼠心肌组织中SIRT1的表达水平,降低p35乙酰化水平,从而抑制心肌细胞的凋亡,改善小鼠模型的心功能^[54],且能够激活和上调人冠状动脉内皮细胞SIRT1的表达,使eNOS表达上调,增加NO的生成最终达到保护内皮细胞的效果。当敲除SIRT1后,内皮保护效应被抑制^[55]。由上可知,SIRT1在冠心病和认知功能障碍的发病均有重要作用,活血解毒中药虎杖可以通过作用于SIRT1来实现防治冠心病和认知功能障碍的作用。

3.4 减少线粒体分裂 活血解毒中药大黄能够抑制神经细胞和小胶质细胞中线粒体动力相关蛋白1(Drp1)的去磷酸化,使线粒体分裂和活性氧生成减少,从而防止神经细胞的死亡及活化小胶质细胞的促炎反应^[56-57],并改善认知功能障碍^[58]。Drp1是位于包浆中线粒体分裂所必须的蛋白,而线粒体分裂的增多会导致线粒体稳态及功能的受损^[59],心肌细胞拥有最大的线粒体密度,因此维持正常的线粒体稳态及功能有利于心肌细胞的正常工作。研究表明抑制Drp1的去磷酸化能够防止缺血再灌注心肌细胞中线粒体分裂的增加,从而防止心肌细胞死亡、减少心梗面积和改善左室功能^[60-61]。Drp1介导的线粒体分裂增加是冠心病发病的一个重要病理机制,大黄可通过抑制Drp1,减少线粒体分裂改善冠心病。综上所述,大黄可能通过抑制Drp1的去磷酸化,防止线粒体分裂的增加,从而防治冠心病和认知功能障碍。

3.5 调节DNA甲基化 ZHOU等^[62]研究发现川芎栀子胶囊可以通过调节异常DNA甲基化,从而调节蛋白激酶C活性、炎症通路和MAPK信号通路等来发挥抗动脉粥样硬化的作用。川芎具有活血化瘀之效而栀子具有凉血解毒之效,有研究表明川芎和栀子能改善认知功能障碍^[63-64],而川芎还能防治

冠心病^[65]。因此具有活血解毒功效的川芎-栀子药对被广泛用于临床。有研究表明阿尔茨海默病和痴呆患者DNA甲基化升高^[66-67],异常的DNA甲基化可能是认知障碍的发病机制之一。因此川芎-栀子药对可能通过调节异常的DNA甲基化来防治冠心病和认知功能障碍。

4 总结与展望

现代医学尚未能完全阐明冠心病和认知功能障碍的发病机制,同时作为多病共存的形式,冠心病和认知功能障碍的防治需要整体性和个体化的策略。中医从《黄帝内经》开始就有对心和神之间关系的论述,瘀毒互结作为冠心病和认知功能障碍的整体病机,可以依据“异病同治”,通过活血解毒来整体防治冠心病和认知功能障碍。活血解毒中药的作用机制可能包括改善神经酰胺代谢,抑制细胞焦亡,调节MAPK/NF- κ B通路、激活SIRT1、抑制线粒体分裂和调节异常DNA甲基化等。既往的活血解毒中药基础和临床研究均专注于单一疾病,尚未见活血解毒方药防治冠心病合并认知功能障碍的相关研究发表。因此未来的基础研究应注重冠心病合并认知功能障碍瘀毒互结证的中医药靶点通路如SIRT1下游的研究及具体基因的甲基化研究,而临床研究应注重冠心病合并认知功能障碍瘀毒互结证证候要素的研究,从而为活血解毒防治冠心病合并认知功能障碍提供循证上的依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] DZAU V J, ANTMAN E M, BLACK H R, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I : Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) [J]. *Circulation*, 2006, 114(25):2850-2870.
- [2] DZAU V J, ANTMAN E M, BLACK H R, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part II : Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions [J]. *Circulation*, 2006, 114(25):2871-2891.
- [3] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(7):485-487.
- [4] ARNTZEN K A, SCHIRMER H, WILSGAARD T, et al. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromsø study[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18

(5):737-743.

- [5] YAN X, MENG T, LIU H, et al. The association between the duration, treatment, control of hypertension and lifestyle risk factors in middle-aged and elderly patients with mild cognitive impairment: A case-control study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18:585-595.
- [6] COVELLO A L, HORWITZ L I, SINGHAL S, et al. Cardiovascular disease and cumulative incidence of cognitive impairment in the health and retirement study [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1):274.
- [7] STAMATELOPOULOS K, SIBBING D, RALLIDIS L S, et al. Amyloid-beta₁₋₄₀ and the risk of death from cardiovascular causes in patients with coronary heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(9):904-916.
- [8] HOGUE C W, HERSHEY T, DIXON D, et al. Preexisting cognitive impairment in women before cardiac surgery and its relationship with C-reactive protein concentrations [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(6):1602-1608.
- [9] ROSENGART T K, SWEET J, FINNIN E B, et al. Neurocognitive functioning in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention: Evidence of impairment before intervention compared with normal controls [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(4):1327-1334, discussion 1334-1335.
- [10] 李圣耀, 冒慧敏, 薛梅, 等. 刍议瘀毒内涵及其在冠心病事件发生中的意义[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(9):1126-1128.
- [11] 张锦, 张允岭, 郭蓉娟, 等. 从“毒损脑络”到“毒损络脉”的理论探讨[J]. *北京中医药*, 2013, 32(7):483-486.
- [12] 宋强, 褚耀南, 张海龙, 等. 益气活血清热解毒汤治疗冠心病血运重建术后心绞痛(卒心痛)的效果[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7):1706-1709.
- [13] 田军彪, 赵见文, 宋书昌, 等. 化浊解毒活血通络法治老年轻度认知功能障碍临床研究[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(9):1492-1493.
- [14] 孙靖. 基于“瘀毒”理论的中药虎杖配伍山楂治疗不稳定性心绞痛的临床研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2019.
- [15] 梁兴伦, 朱敏洁, 李琛, 等. 从胰岛素抵抗角度探讨化瘀解毒法治轻度认知功能障碍的临床疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(13):1642-1647.
- [16] 赵志敏, 景菲, 吕靖, 等. 病证结合异病同治的中医药抗器官纤维化临床研究思路[J]. *世界中医药*, 2020, 15(19):2864-2867.

- [17] 武峻艳,王杰. 象思维下脑的生理与病理探析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2856-2859.
- [18] 王谦鑫宏. 409例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者认知障碍证候分布的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [19] 石玉如,张允岭,戴中,等. 血管性认知缺损病因病机初探[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(4): 284-286.
- [20] 王晓宁,李浩,刘剑刚,等. 还脑益聪方对老年认知障碍大鼠学习记忆及脑组织 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 2336-2339.
- [21] 王方方,陈家旭,侯雅静,等. 异病同治,辨主证为要[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(12): 978-981.
- [22] 李建生. 基于病证结合模式重视以证统病的诊疗形式[J]. 中医杂志, 2011, 52(7): 558-561.
- [23] 王浩,张琳,方晓雅,等. 中国中老年人慢性病共病现状及其空间分布研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(10): 1186-1190, 1196.
- [24] 戚龙,董碧蓉. 老年多病共存临床治疗决策新视角[J]. 现代临床医学, 2014, 40(2): 150-153, 156.
- [25] 郑国庆,王艳,顾勇. 论异病同治“病”之条件性[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(5): 517-520.
- [26] 孙鹤. 中医药“异病同治”作用的分子生物学新解[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 648.
- [27] 顾问,高京,陈思玉,等. 基于细胞焦亡理论探讨活血解毒类中药治疗动脉粥样硬化[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1877-1882.
- [28] 刘丽,张铁梅,张巍. 冠心病与认知功能障碍的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 74-77.
- [29] SHABIR O, BERWICK J, FRANCIS S E. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis [J]. BMC Neurosci, 2018, 19(1): 62.
- [30] ROSSETTI H C, WEINER M, HYNAN L S, et al. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function [J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1): 36-41.
- [31] MATSUMOTO L, SUZUKI K, MIZUNO Y, et al. Association of subclinical carotid atherosclerosis with immediate memory and other cognitive functions [J]. Geriatr Gerontol Int, 2018, 18(1): 65-71.
- [32] 周明学. 活血解毒中药干预动脉粥样硬化易损斑块的作用及机理研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2008.
- [33] 黄瑶,刘凯菲,美国凯,等. 黄连解毒汤对阿尔茨海默病模型斑马鱼认知功能障碍的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 786.
- [34] 漆仲文,李萌,朱科,等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化小鼠动脉血管斑块外膜滋养血管通透性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 24-28.
- [35] SUN L M, ZHU B J, CAO H T, et al. Explore the effects of Huang-Lian-Jie-Du-Tang on Alzheimer's disease by UPLC-QTOF/MS-based plasma metabolomics study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 151: 75-83.
- [36] 褚庆民,魏伟超,金政,等. 黄连解毒汤后处理对急性ST段抬高型心肌梗死临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 823-826.
- [37] CHOI R H, TATUM S M, SYMONS J D, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(10): 701-711.
- [38] POSS A M, MASCHEK J A, COX J E, et al. Machine learning reveals serum sphingolipids as cholesterol-independent biomarkers of coronary artery disease [J]. J Clin Invest, 2020, 130(3): 1363-1376.
- [39] MANTOVANI A, BONAPACE S, LUNARDI G, et al. Associations between specific plasma ceramides and severity of coronary-artery stenosis assessed by coronary angiography [J]. Diabetes Metab, 2020, 46(2): 150-157.
- [40] DE WIT N M, DEN HOEDT S, MARTINEZ-MARTINEZ P, et al. Astrocytic ceramide as possible indicator of neuroinflammation [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 48.
- [41] CZUBOWICZ K, STROSZNAJDER R. Ceramide in the molecular mechanisms of neuronal cell death. The role of sphingosine-1-phosphate [J]. Mol Neurobiol, 2014, 50(1): 26-37.
- [42] CHOI R H, TATUM S M, SYMONS J D, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(10): 701-711.
- [43] 于宁,宋囡,王莹,等. 四妙勇安汤抑制焦亡通路TLR4/NLRP3/Caspase-1防治动脉粥样硬化机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 199-203, 后插21.
- [44] 侯彦宏. 基于代谢组学探讨四妙勇安汤对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [45] CAI Y, CHAI Y, FU Y, et al. Salidroside ameliorates Alzheimer's disease by targeting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 809433.
- [46] SHEN H, HAN C, YANG Y, et al. Pyroptosis executive protein GSDMD as a biomarker for

- diagnosis and identification of Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(4):e02063.
- [47] SU C, WANG Q, ZHANG H, et al. Si-Miao-Yong-An decoction protects against cardiac hypertrophy and dysfunction by inhibiting platelet aggregation and activation[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:990.
- [48] CHANG X, ZHANG K, ZHOU R, et al. Cardioprotective effects of salidroside on myocardial ischemia-reperfusion injury in coronary artery occlusion-induced rats and Langendorff-perfused rat hearts[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215:532-544.
- [49] JIANG H, ASHRAF G M, LIU M, et al. Tiliarin ameliorates cognitive dysfunction and neuronal damage in rats with vascular dementia via p-CaMK II / ERK/CREB and ox-CaMK II -dependent MAPK/ NF- κ B pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi:10.1155/2021/6673967.
- [50] FENG X, LIANG N, ZHU D, et al. Resveratrol inhibits β -amyloid-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59888.
- [51] SCUDERI C, STECCA C, BRONZUOLI M R, et al. Sirtuin modulators control reactive gliosis in an *in vitro* model of Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:89.
- [52] 华燕,周建于,倪伟等. 虎杖的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(6):16-18.
- [53] NAVARRO-CRUZ A R, RAMIREZ Y AYALA R, OCHOA-VELASCO C, et al. Effect of chronic administration of resveratrol on cognitive performance during aging process in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:8510761.
- [54] MAO Q, LIANG X, WU Y, et al. Resveratrol attenuates cardiomyocyte apoptosis in rats induced by coronary microembolization through SIRT1-mediated deacetylation of p53[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(6):551-558.
- [55] CSISZAR A, LABINSKY N, PINTO J T, et al. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis in endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1):H13-H20.
- [56] CHAE U, MIN J S, LEEM H H, et al. Chrysophanol suppressed glutamate-induced hippocampal neuronal cell death via regulation of dynamin-related protein 1-dependent mitochondrial fission[J]. *Pharmacology*, 2017, 100(3/4):153-160.
- [57] CHAE U, MIN J S, LEE H, et al. Chrysophanol suppresses pro-inflammatory response in microglia via regulation of Drp1-dependent mitochondrial fission[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(5):268-275.
- [58] GAO D, ZHAO H, YIN Z, et al. Rheum tanguticum alleviates cognitive impairment in APP/PS1 mice by regulating drug-responsive bacteria and their corresponding microbial metabolites[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:766120.
- [59] FRÖHLICH C, GRABIGER S, SCHWEFEL D, et al. Structural insights into oligomerization and mitochondrial remodelling of dynamin 1-like protein[J]. *EMBO J*, 2013, 32(9):1280-1292.
- [60] SHARP W W, FANG Y H, HAN M, et al. Dynamin-related protein 1 (Drp1) -mediated diastolic dysfunction in myocardial ischemia-reperfusion injury: Therapeutic benefits of Drp1 inhibition to reduce mitochondrial fission[J]. *FASEB J*, 2014, 28(1):316-326.
- [61] GAO D, ZHANG L, DHILLON R, et al. Dynasore protects mitochondria and improves cardiac lusitropy in Langendorff perfused mouse heart[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60967.
- [62] ZHOU Q B, WU L Q, ZHANG Y, et al. Effects of Zhizi Chuanxiong Capsule (梔子川芎胶囊) on the abnormal methylation in rabbits with atherosclerosis[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(7):512-517.
- [63] 李朝晖, 江东波, 吴万征. 川芎对慢性脑缺血大鼠认知功能的影响[J]. 中药材, 2011, 33(7):1116-1117.
- [64] 赖根祥, 朱桂东, 何慧明. 梔子苷通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻睡眠剥夺大鼠认知功能障碍[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10):1810-1817.
- [65] 高洁. 川芎嗪调控相关 microRNAs 干预冠心病血栓前状态的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [66] DI FRANCESCO A, AROSIO B, FALCONI A, et al. Global changes in DNA methylation in Alzheimer's disease peripheral blood mononuclear cells[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 45:139-144.
- [67] LUNNON K, SMITH R G, COOPER I, et al. Blood methylomic signatures of presymptomatic dementia in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3):1600. e1-1600. e4.

[责任编辑 王鑫]