

· 综述 ·

基于中西医结合的血管性痴呆发病机制及治疗的研究进展

张喜武¹, 刘安然¹, 窦金金^{1,2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 血管性痴呆(VaD)是影响老年人健康的常见疾病,由于社会人口老龄化逐渐加重,VaD的发病率也在逐年上升,而对于此疾病一直没有官方批准的治疗药物,主要是因为其发病机制复杂、有效药物治疗的作用机制尚未明确阻碍了治疗VaD的药物研究。因此,文章通过查阅与VaD相关的国内外文献,从中医学和西医学2个层面梳理VaD的发病机制,总结出中医学均围绕脾肾亏虚为虚,痰瘀互结为实这一体系,而西医学认为VaD的发病机制主要为炎症反应、氧化应激、相关蛋白的异常表达和信号通路的功能障碍等。在此基础上,文章也总结了近年来常用单味中药及中药复方、西药及中西药联合治疗VaD的作用机制研究,常用的单味中药银杏叶及中药复方地黄饮子等具有多成分、多靶点及不良反应少的治疗优势,常用西药多奈哌齐、美金刚等具有靶点明确、见效快的特点,中西药联合效果更佳。文章通过对VaD发病机制及治疗的研究梳理和总结,旨在将VaD发病机制与有效药物治疗的作用机制联系起来,为今后治疗VaD的药物研发提供重要参考。

[关键词] 血管性痴呆; 作用机制; 发病机制; 中医药; 综述

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)04-0202-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221707 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220830.1543.022.html>

[网络出版日期] 2022-08-31 08:58:32

Pathogenesis and Treatment of Vascular Dementia Based on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine: A Review

ZHANG Xiwu¹, LIU Anran¹, DOU Jinjin^{1,2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Vascular dementia (VaD) is a common disease that affects the health of the elderly. Due to the aging of the social population, the incidence of VaD is increasing year by year. There have been no officially approved treatments for this disease, mainly because its pathogenesis is complex, and the mechanism of action of effective drugs is not yet clear, which hinders drug research for the treatment of VaD. Therefore, by reviewing the available literature related to VaD, this study sorted out the pathogenesis of VaD from traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine, and concluded that in TCM, VaD was characterized by the deficiency of the spleen and kidney (deficiency) and combination of phlegm and blood stasis (excess), while in western medicine, the pathogenesis of VaD is mainly inflammatory response, oxidative stress, abnormal expression of related proteins, and dysfunction of signaling pathways. On this basis, this study also summarized the research on the mechanism of action of commonly used single Chinese herbal medicine and Chinese herbal medicine

[收稿日期] 2022-07-01

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81873161);黑龙江省自然科学基金项目(LH2019H102);黑龙江省中医药管理局项目(ZHY18-065);黑龙江省博士后科研启动基金项目(LBH-Q16215)

[第一作者] 张喜武,博士,副研究员,从事纳米靶向给药研究,E-mail:149772105@qq.com

[通信作者] * 窦金金,博士,主任医师,从事中西医结合防治心脑血管疾病研究,E-mail:doujinjin1980@126.com

compound, western medicine, and the combination of Chinese herbal medicine and western medicine in the treatment of VaD in recent years. The commonly used single Chinese herbal medicine Ginkgo Folium and Chinese herbal medicine compound Dihuang Yinzi have the multi-component and multi-target characteristics and few adverse reactions in the treatment of VaD, while the commonly used western medicines such as donepezil and memantine have the characteristics of the clear target and quick onset. The combination of Chinese herbal medicine and western medicines can achieve a better effect. This study summarized the research on the pathogenesis and treatment of VaD, aiming to link the pathogenesis of VaD with the mechanism of effective drug therapy, and provide an important reference for future drug development for the treatment of VaD.

[**Keywords**] vascular dementia; mechanism of action; pathogenesis; traditional Chinese medicine; review

血管性痴呆(VaD)是一种发生于大脑的异质性疾病,由多种脑血管疾病相继发生最终导致的以学习能力和记忆力下降,认知功能障碍等为主要特征的病变,是一种获得性中枢神经系统损害综合征^[1-4]。继阿尔茨海默病(AD)之后, VaD是引起痴呆的又一大原因,由于世界人口老龄化程度的增加, VaD的发病率正在全球范围内逐步上升,给全球经济带来沉重负担,如在美国治疗该疾病的成本已经超过了癌症等重大疾病。与AD不同的是 VaD目前尚无被认可的治疗方法,但此疾病却是痴呆类疾病中唯一可以预防的一种^[1,5]。目前治疗 VaD的西药主要是依达拉奉以及治疗AD常用的多奈哌齐等,但这些药物并不能根治该疾病,同时存在产生不良反应的弊端。近年来我国医学快速发展且中药在治疗疑难杂症中有显著优势,具有疗效确切,靶点多,历史悠久的特点。现有对中药及中西药联合治疗 VaD临床疗效的研究,但对作用机制研究相对较少,阻碍了 VaD的研究进展,因此,需要开发预防及治疗 VaD的针对性药物^[6-7]。本文从中医学和西医学2个层面对 VaD的发病机制进行总结,综述中药、西药及中西药联合治疗 VaD的疗效及其作用机制的研究,为进一步开发预防和治疗 VaD的药物及 VaD的深入研究提供依据。

1 发病机制

1.1 中医 古人很早之前就认识了“痴呆”,经过千年的临床实践,逐渐形成了较为完善的 VaD病因病机理论和辨证施治诊疗体系。VaD的中医病机理论见增强出版附加材料。

1.1.1 古代医家的认识 古代没有 VaD这一名称,大量经典古籍将其称为“痴呆”,其被归属为中医脑病范畴。《黄帝内经》中对痴呆有相似的记载,而唐代孙思邈所著的《华佗神医秘传》中最早出现痴呆的病名。《景岳全书》中记载“渐致痴呆”,《辨证录》

中记载“一时而成呆病”,根据以上得知中医通过多年的经验总结出痴呆至少有两类发病症状,一种为逐渐发病,另一种为突然发生。第一种大多为现代医学的中枢神经系统疾病,即AD,第二种则相当于 VaD^[8-11]。《黄帝内经·素问·宣明五气篇》中记载“心藏神……肾藏志”。由此得知精神、意识等与五脏有着密切关系, VaD虽然病位在脑,但直接原因来自心肝脾肺肾的亏虚^[12]。王清任在《医林改错·脑髓说》中指出:“小儿……脑髓空虚。”说明该病的主要病因为老年肝肾亏损,脑髓失充所致。叶天士在《临证指南医案·中风》中曰:“中风初起神呆者,长者厥中明显”等^[13-17]。以上是古代中医对于 VaD的认识,但缺乏对 VaD的系统性认识。

1.1.2 现代中医家的认识 现代很多中医家认为该病与虚实关系密切,虚以气血亏虚及脾肾两虚为主,实主要是痰淤互结、血管的变形和变性及结合现代影像学诊断的高脂血症、高血压、糖尿病^[18-20],临床上根据虚实的轻重来辨证治疗该病。在现有的教材及临床研究用书中皆有 VaD的记载,如教材《中医内科学》中对其分型为七情内伤、脾肾两虚、脑髓空虚,痰淤阻痹和气血不足。由于 VaD的发病机制复杂导致各个医家对 VaD的见解都有所不同。王永炎院士提出“痰淤邪毒损脑络”得到很多医家的支持,虚是发病的核心,在此基础上,痰瘀互结日久成邪毒,逐渐形成痴呆^[14,19]。邓铁涛教授指出 VaD多为虚实夹杂,将中医整体观和辨证施治结合起来,认为该病的核心在于脾,痰瘀邪毒为标,治疗在于益气健脾,并没有提到治脑^[21]。国医大师朱良春将分期治疗和辨证论治相结合,分清虚实缓急,主张肝肾阴血不足是根本原因,提出了补肾阳之法^[22]。而老中医颜德馨证实了痴呆与瘀血直接相关,治疗需益气化痰、补肾健脑、兼顾邪正^[23-24]。张伯礼院士从事 VaD研究数十载,有着丰富的经验,

认为 VaD 是在肾精亏虚时,五脏功能失调,痰浊与瘀血形成,互相交结损脑络从而引发该病,治疗中强调补虚为本,实则泻之,痰瘀并治^[25-28]。以上是现代中医家对 VaD 的见解,尽管他们的治疗方法各有差异,但他们都与五脏、虚、痰和瘀有关,所围绕的体系皆为脾肾亏虚为虚,痰瘀互结为实。

1.2 西医学 VaD 是一种异质性疾病,与 AD 不同的是,对于分期或者诊断 VaD 没有一致的病理方案,导致潜在的分子病理学和机制尚不明确^[29-32]。目前,对于 VaD 有一个广义的名词:血管性认知障碍(VCI),VCI 是 VaD 的早期形式,其涉及了从轻度血管性认知障碍至 VaD 的所有过程^[2,30]。VaD 是由许多血管疾病引起的,但许多研究表明,纯 VaD(仅由血管病变引起的痴呆)并不常见,大多数 VaD 患者还患有其他类型的病症,其中最常见的是混合型痴呆,即 VaD 和 AD 共存^[33-34]。目前根据影像学 and 病因学可将 VaD 划分为皮质下动脉硬化性脑病、多发性梗死性、出血性和混合性痴呆、常染色体显性遗传脑动脉病等类型^[5]。引起 VaD 的主要原因为脑血流量减少,这可能与中风有关,也可能与血管疾病及血管危险因素有关。其中一部分的中风幸存者会在 3 个月后表现出 VCI,三分之一的患者会在反复中风后发展为 VaD,尤其是那些海马硬化和萎缩、中间颞叶和前额叶区域的血液循环受到严重影响的患者^[35-37]。VaD 病例约有 50% 是由皮质下血管性疾病引起的,此类病例的特点是缺血性白质病变和基底神经节腔隙性梗死^[38]。目前西医认为 VaD 的发病过程由于危险因素引发脑血管病进而导致脑血流量下降(CBF)及脑梗死,CBF 下降会引发脑血屏障破坏,内皮功能障碍和神经胶质细胞活化产生神经炎症、氧化应激、兴奋性毒性和脱髓鞘等一系列反应,最终导致白质病变、突触损伤和脑萎缩^[39-42]。VaD 的详细发病过程见增强出版附加材料。VaD 发病假说可总结为氧化应激,神经炎症,金属离子稳态失调,细胞自噬和凋亡失衡,相关蛋白的异常表达,信号通路的功能障碍和遗传因子的突变等^[36-43]。

1.2.1 炎症反应 炎症反应是在大脑缺血缺氧、慢性灌注不足时产生的具有神经保护作用的反应,发作时大量的白细胞聚集在梗死区域,炎性细胞释放炎性因子调节神经保护作用。炎性因子可以分为两种,一种是促炎细胞因子,包括 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β 、6、17A(IL- 1β 、IL-6、IL-17A)。另一种是抗炎细胞因子,包

括白细胞介素-4、5、13、10(IL-4、IL-5、IL-13、IL-10)^[44]。当炎性细胞释放的这两种因子失衡时会导致神经受损,白细胞和巨噬细胞释放促炎因子及细胞毒性物质参与神经炎症过程最终导致神经毒性^[45-48],并且促炎因子可以刺激 β 淀粉样蛋白(A β)肽,在散发性 A β 相关的脑淀粉样病变的混合型痴呆中有所发现。此外,促炎细胞因子 IL- 1β 可引起基质金属蛋白酶-9(MMP-9)分泌水平增加,进而引发血脑屏障破坏,导致显著的内皮功能障碍。炎性因子可引起白质损伤、脱髓鞘、轴突缺失、少突胶质细胞变厚及神经变性等,甚至导致细胞死亡而诱发神经胶质炎症。已有大量研究证实炎性因子在 VaD 的发病过程中发挥着关键作用,并被作为 VaD 诊断的重要标志^[11]。如 BHATIA 等^[49]用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)分析血栓素 A₂ 合酶抑制剂 Ozagrel 治疗 VaD 患者的炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达下降。杨超等^[50]利用酶联免疫吸附试验检测涤痰汤治疗 VaD 大鼠模型中的 IL- 1β 下降和 IL-10 升高。

1.2.2 氧化应激 当大脑缺血、缺氧、慢性灌注不足时将导致内皮功能障碍,进而引发氧化应激反应,同时氧化应激又可以引起内皮功能及线粒体功能障碍并最终破坏海马体、突触丧失及细胞凋亡。氧化应激反应通过产生大量的氧自由基,改变细胞膜磷脂活性使兴奋递质被释放,超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)两者的水平增加,谷胱甘肽水平(GSH)降低。因此,SOD、MDA 和 GSH 常作为氧化应激的标志物^[51],如近几年有研究人员探究归芪聪志汤对 VaD 大鼠模型中这 3 种物质的水平变化^[52-53]。也有研究在探索药物治疗机制中发现一种常见的转录因子 Nrf2 可以抗氧化应激反应进而防治脑缺血和氧化损伤^[54-55]。目前氧化应激、内皮及线粒体功能障碍的标志物研究尚不成熟,具体的分子机制尚不明确。

1.2.3 遗传机制 许多罕见的基因突变与 VaD 有关,其中家族性的 VaD 亚型以常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)最为多见,其为 Notch3 基因突变导致人反复卒中,提高 VaD 的发病率。有研究对相关基因进行 Meta 和 GWAS 分析,结果显示载脂蛋白 E(ApoE ϵ 4) 和 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)对 VaD 影响最大,而其他基因影响相对较小,但有些分析结果并没有可用的证据。目前基于 VaD 的遗传学研究很少,这些罕见疾病与 VaD 的遗传相关性尚不明确^[1-2]。

1.2.4 相关蛋白和信号通路 在人体的生命进程中蛋白质是不可或缺的。其中VaD的发病过程中有很多蛋白质参与,相关蛋白的异常表达将引起VaD。但目前起主要作用的蛋白尚不能确定,需要进一步证实(见增强出版附加材料)。除此之外,信号通路的功能障碍也会引起VaD,研究称磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)、Ca²⁺/钙调素(CaM)依赖性蛋白激酶II(CaMK II)等信号通路与VaD的发病过程最为密切,但这些通路是否真正影响着VaD需要进一步验证(见增强出版附加材料)。

1.2.5 其他假说 除了炎症反应、氧化应激和遗传机制,关于VaD病机的其他假说还有兴奋性毒性、胆碱能神经损伤、Ca²⁺超载、金属稳态失调、自噬、凋亡、神经血管单元偶联破坏、脱髓鞘等机制。兴奋性毒性和Ca²⁺超载是两个相互联系的过程,当脑损伤时兴奋性氨基酸的释放增加,突触后膜上的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活化使通道打开,细胞内Ca²⁺过载,随后Ca²⁺/CaMK II介导了生理兴奋性谷氨酸信号,促进了谷氨酸盐的神经兴奋毒性进而诱导神经元凋亡,进而突触可塑性下降,最终导致疾病的发展,如神经功能丧失等^[78]。同样,金属离子的平衡在VaD发病过程中起着至关重要的作用,突触Zn²⁺在神经元兴奋期间从囊泡分泌到突触间隙。随后,他与NMDA型谷氨酸受体、 γ -氨基丁酸(GABA)受体和甘氨酸受体在内的几种受体结合调节神经元兴奋。Zn²⁺还结合各种通道调节他们的活性。也有研究表明Cu²⁺也和锌离子一样调节着神经元兴奋^[79-80]。胆碱能神经损伤是在缺血、缺氧条件下,丙酮酸的水平逐渐降低,导致体内乙酰辅酶A的生成降低,最终由于合成量不足诱发记忆力衰退,然而,一项基于尸检的研究表明,胆碱能功能的丧失仅在VaD和并发AD的患者中明显^[81]。自噬和凋亡是两种重要的调节机制,可以起到神经保护作用,两种机制调节过度就会导致神经损伤进一步引发VaD^[45]。当机体由于血管危险因素及血管疾病损伤少突胶质细胞时将导致神经血管单元的营养解耦,营养解耦破坏神经血管细胞和少突胶质细胞,下一步导致脱髓鞘和髓鞘再生失败,诱发VaD^[2]。以上是关于VaD的病机学说和标志物,但仍需进一步验证。

2 治疗VaD的药物

2.1 中医治疗VaD 中医对VaD的认识历史悠久,中药治疗VaD有数千年的经验和理论基础,各中医

家根据辨证论治对VaD的看法各有不同,用于治疗VaD的单味中药和中药复方多种多样且疗效显著,有很大的发展优势。本文总结了近几年来应用比较广泛的单味中药和复方。

2.1.1 单味中药治疗VaD 随着中药研究的技术不断发展,对有效中药进行药效物质基础研究起到了至关重要的作用,以此来确定中药治疗疾病的有效成分及有效部位群,确保治疗更准确,效率更高,为作用机制研究奠定基础。因此,本文总结了常用单味中药及其有效成分治疗VaD的作用机制(见增强出版附加材料)。

临床上常将银杏叶提取物制成片剂、注射剂等治疗VaD并且效果显著,其可以干预Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和NF- κ B通路减少海马组织神经元凋亡和神经胶质细胞分泌的炎症因子,上调PSD95蛋白抑制高同型半胱氨酸血症(HHcy)诱导的记忆缺陷,改善VaD的临床症状^[82-83]。其次,淫羊藿也常被用来治疗VaD,其中淫羊藿苷可以上调脑源性神经营养因子(BDNF)并减少海马神经元凋亡防止神经元的损伤,保护记忆力^[84]。除上述2味中药外,丹参也可用来治疗VaD,已有研究显示中枢神经特异蛋白(S-100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)细胞因子和PI3K/Akt信号通路可以被丹参素调节进而改善VaD小鼠的脑损伤^[85]。丹参酮II_A能提高 γ -氨基丁酸和谷氨酸的水平并降低丙二醛的生成防止兴奋性氨基酸毒性。叶明灯探究丹参酮B治疗VaD小鼠的作用机制得出其调控低密度脂蛋白受体相关蛋白6(LRP6)/Wnt1/ β -连环蛋白(β -catenin)通路及降低MDA水平,激活SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)改善小鼠认知障碍^[85-87]。

2.1.2 复方治疗VaD 深入的临床研究显示中药复方治疗VaD有显著疗效,使治疗有效率增加,缓解或减少临床症状^[90]。常用的中药复方如地黄饮子、补阳还五汤、通窍活血汤、天智颗粒、通心络胶囊、舒血宁注射液等。此外部分医家的经验方和对经典名方加减也可以改善和减少VaD的临床症状。

研究者用2-VO⁺硝普钠降压法建立VaD大鼠模型并给予地黄饮子水丸和地黄饮子汤剂,结果均显示地黄饮子可以改善VaD大鼠的学习记忆能力,治疗后大鼠脑内皮层一氧化氮合酶(NOS)和NO的水平下降,表明地黄饮子可能通过抑制NOS通路改善VaD的症状^[91-92]。有研究通过苏木素-伊红(HE)染色法和酶联免疫吸附测定法(ELISA)观察给予地黄

饮子加减方的大鼠模型脑组织改善,神经递质增加及炎症因子减少,地黄饮子可能是通过改善胆碱能系统和抑制炎症反应改善 VaD 的症状^[93]。补阳还五汤是目前研究及应用治疗 VaD 最常用的复方,其可以减少自由基损伤和降低一氧化氮生成改善脑组织代谢,通过降低谷氨酸含量,防止 Ca²⁺超载调控神经保护作用,同时其还可以抑制神经元凋亡、兴奋性氨基酸毒性和减少神经炎症进而改善 VaD^[94-95]。有研究显示给予通窍活血汤可以降低大鼠海马 CA1 区微管相关蛋白 I 轻链 3(LC3)和 Beclin-1 蛋白,改善记忆功能^[96]。WANG 等^[97]研究发现其可以调节 Ca²⁺/CaMK II/环磷酸腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白(CREB)信号通路及上调 NMDA 受体改善学习记忆障碍。除上述复方外,其他常用有效复方及作用机制见增强出版附加材料。

2.2 西医治疗 VaD 当前 VaD 的治疗尚无 FDA 批准的方法。因此临床上常用治疗 AD 和心血管疾病的药物来治疗 VaD^[29]。针对 VaD 的诊断、危险因素和发病机制,目前治疗 VaD 的药物主要有胆碱酯酶(ChE)抑制剂、NMDA 受体拮抗剂、抗氧化剂、钙离子拮抗剂、可以起到降低胆固醇作用的他汀类药物、清除自由基的依达拉奉,另外还有新兴的 γ -氨基丁酸衍生物-奥拉西坦、合成磷脂酰胆碱的胞磷胆碱、从猪脑中提取的脑活素等^[102-103]。临床治疗上前两者为首选。

ChE 抑制剂是一种可以特异性结合 ChE 并降低其活化的药物,可以积累胆碱神经末端分泌的乙酰胆碱(ACh)达到胆碱受体兴奋的功能。有研究对 ChE 抑制剂进行 Meta 分析,ChE 抑制剂可以稳定的改善 VaD 患者认知功能,且不良反应风险少^[104]。通过双侧颈总动脉闭塞构建大鼠模型,KWON 等^[105]对其给予多奈哌齐治疗,多奈哌齐通过抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1),进而抑制 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,增加胆碱乙酰转移酶(ChAT)表达和 ACh 释放调节胆碱能系统,增加神经生长因子 BDNF 和神经生长因子(NGF)影响神经元分化和神经突的生长,因此,上调磷酸化(p)-CREB/BDNF 改善认知可能是多奈哌齐治疗 VaD 的一个新的重要靶点。JIAN 等^[58]给予大鼠模型多奈哌齐,发现多奈哌齐可以降低活性氧水平,并激活大脑中的 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)和 Akt 通路,通过减弱皮质中 HDAC6 核转位来增强 BDNF 的表达,但这种作用在海马中没有发现,表明此药物对皮层和海马的作用是不同的。

NMDA 受体拮抗剂可以降低谷氨酸水平防止皮质内神经元损坏,因对 NMDA 受体具有高亲和力,致使毒副作用较强,导致实验失败而停止对此类药物的开发^[106-107]。后来研究人员发现了一种非竞争性和亲和力低的药物——美金刚胺,与之前不同的是其不会影响正常的突触传递,可以在 NMDA 通道上快速脱离保持学习和记忆功能不受影响,不良反应少,耐受性良好^[108]。KAVIRAJIAN 等^[109]对美金刚胺治疗 VaD 进行 Meta 分析,美金刚胺治疗轻中度 VaD 患者具有很好的疗效,但临床意义不明确,数据不足以支持该药物可以广泛治疗 VaD,需要对个体进行进一步分析。另外,美金刚胺的衍生物正在开发中,是否可以具有更强的疗效及临床转化应用受到广泛关注。

2.3 中西医结合治疗 VaD 目前中西医结合是治疗疾病的新方法,具有创新意义和显著的治疗优势。中医对 VaD 进行辨证论治,常用的中药可分为益气补血类,补益肝肾类和醒脑开窍类等,可以有效改善病症并且安全性高,但其多成分,多靶点,作用机制不明确,见效相对较慢。西药靶点明确,见效较快,但不良反应多,容易带来不可逆的损伤。因此,目前临床中将中药与西药结合治疗该疾病,发挥中药与西药各自的优点,达到协同作用,疗效优于单一给药^[110]。近几年临床研究中中药-西药-疗效的关系图^[111-130]见增强出版附加材料。

3 结论

中医学和现代医学研究痴呆病已有很长的历史,经过多年深入的研究,人们认识到了由血管病变引发的痴呆并最终定义为 VaD,将 AD、认知障碍和痴呆之间的关系区分开,但仍然存在概念模糊和不确定性。VaD 是由血管病变、年龄、淀粉样蛋白沉积和其他病变共同或独立导致的一种复杂的病理过程疾病,其中纯 VaD 的病例占比相对较少,在诊断和治疗中大多是混合型痴呆,因此想要治疗 VaD 需要仔细调查 VaD 的病因,尽管中风、脑梗塞和微出血等宏观病因研究占重要地位,但应更广泛研究小血管的病变,深入了解血管病理学。同时,微观病因也在不断研究中,如氧化应激、炎症反应、基因突变和相关蛋白及通路的异常最终导致血脑屏障破坏、内皮功能障碍、神经元血管单元偶联破坏和白质病变等,但这些分子病理学有待进一步研究,尚不明确他们之间是相互作用还是单独作用导致 VaD。除此之外,中医学和现代医学对 VaD 的诊断方法有限,深入研究 VaD 的分子病理学的第一步是

诊断的准确性,因此诊断方法的完善和诊断标志物的开发迫在眉睫。

迄今为止, FDA 没有批准 VaD 的治疗方法, 由于 VaD 和 AD 的神经机制相似, 所以临床上常将治疗 AD 的药物用于 VaD, 并且临床研究显示这些药物具有一定的疗效并可以缓解 VaD 的症状, 但具有一定的副作用。因此, 基于 AD 和 VaD 的神经机制类似, 治疗 VaD 用相同的药物存在一定争议, 如已有研究证明 ChE 抑制剂只适合治疗混合型痴呆。通过进一步研究 VaD 的危险因素, 一些潜在的治疗药物正在开发, 如钙离子拮抗剂、抗炎药、降低血管风险因素的他汀类、脑活素等, 这些都是临床试验的候选者。同时, 改善生活质量, 坚持锻炼等也可以预防 VaD, 美国和英国近 2 年的患病率有所下降, 反映了降低血压和其他危险因素有积极影响。但这些都只是观察性研究, 并没有进行大规模实验, 尚未明确降低风险因素是否真正有用^[131]。而中药具有作用缓和, 安全性高等优点, 在治疗复杂疾病方面具有优势, 单味中药和复方可以有效治疗 VaD, 根据中医的辨证论治, 常用的中药可以分为活血化瘀、益智、醒脑开窍等。由于中药治疗疾病的成分较多且作用的靶点针对性不强, 在中药治疗方面应广泛研究质量标志物(Q-marker)和治疗的作用机制, 但目前关于中药治疗 VaD 的作用机制和药效物质基础研究相对缺乏, 现有研究的作用机制需要待进一步证实。将上述中药和西药结合起来治疗 VaD, 发挥协同作用, 根据患者的病情及体质差异进行给药达到更好的治疗效果。目前关于中西药结合治疗 VaD 的研究只是进行疗效和临床评分并且样本量相对较少, 对作用机制研究基本没有, 疗效和安全性也有待进一步研究, 这阻碍了 VaD 的相关研究进展。因此, 开发中西医结合治疗 VaD 的方案需要对作用机制及安全性进行大规模研究。

对 VaD 的分子病理学深入研究是开发新药物的基础, 深入研究各机制之间的关系是关键, 遗传学、蛋白组学和分子生物学等技术的兴起为这些提供了可能。因此, 在未来可以利用这些新兴技术对 VaD 的分子病理学开展进一步研究, 同时通过建立大规模实验为新药研发提供强有力的支撑。

[参考文献]

[1] O'BRIEN J T, THOMAS A. Vascular dementia [J]. Lancet, 2015, 386(10004): 1698-706.
[2] IADECOLA C. The pathobiology of vascular dementia

[J]. Neuron, 2013, 80(4): 844-66.

- [3] 窦金金, 陈红影, 刘莉, 等. 加减黄连温胆汤对血管性痴呆大鼠炎症反应的影响[J]. 中成药, 2019, 41(7): 1702-1705.
- [4] 窦金金, 胡胜南, 李雪超, 等. 加减黄连温胆汤对血管性痴呆大鼠氧化应激的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2357-2359.
- [5] 周绅, 喻志源, 骆翔. 血管性痴呆的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(12): 729-731.
- [6] 陈静, 陈炜, 伍媛, 等. 中药有效成分多靶点调控治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(18): 2363-2365.
- [7] MEFTAHI G H, BAYAT M, ZARIFKAR A H, et al. Treatment with edaravone improves the structure and functional changes in the hippocampus after chronic cerebral hypoperfusion in rat[J]. Brain Res Bull, 2021, 174: 122-130.
- [8] 张林燕, 倪敬年. 基于中医文献的痴呆病机证治探析[J]. 江苏中医药, 2019, 51(2): 13-15
- [9] 王佩佩, 席娅, 李宏伟, 等. 血管性痴呆形成的病机及治疗规律探讨[J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(5): 54-55.
- [10] 徐婧, 程岩岩, 张立德, 等. 中医治法在血管性痴呆中的应用[J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1333-1337, 1342.
- [11] 陈昭, 吴林, 蓝雪琳, 等. 血管性痴呆发病机制中西医研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 40-44.
- [12] 郭清, 宫洪涛. 从中医五脏论血管性痴呆的病机[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(1): 71-72.
- [13] 王飞雪, 黄小波, 裴卉, 等. 血管性痴呆中医病机理论的传承和发扬[J]. 世界中医药, 2022, 17(2): 221-224, 228.
- [14] 利春红. 血管性痴呆的中医治疗研究进展[J]. 内科, 2019, 14(3): 314-316, 373.
- [15] 曹冰倩, 谭峰. 基于“脾肾痰瘀”探讨中医药治疗血管性痴呆的理论及研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 62-67.
- [16] 王瑞, 方兴, 张兴棠. 中医药治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 大众科技, 2022, 24(1): 85-88.
- [17] 黄鑫钰, 殷晓莉. 从常见证型入手浅谈血管性痴呆的预防[J]. 中国医药指南, 2021, 19(9): 128-130.
- [18] 王佳彬, 沈晓明, 黄艳丽. 血管性痴呆的中西医研究进展[J]. 中医研究, 2020, 33(1): 71-74.
- [19] 刘海燕, 赵超蓉. 血管性痴呆的中西医研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(3): 334-338.
- [20] 黄庆嘉, 陈炜, 吴林, 等. 中医药治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(12): 138-140.

- [21] 陈婷,梁红梅,吴伟,等. 国医大师邓铁涛教授益气除痰活血法治疗血管性痴呆经验[J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2598-2600.
- [22] 田华. 国医大师朱良春教授治疗缺血性中风病的学术思想及临证经验[D]. 南京:南京中医药大学,2015.
- [23] 吕立言. 老年性痴呆的中医治疗[J]. 铁道医学,1993(1):9-10.
- [24] 杨喜艳. 颜德馨教授对老年性痴呆的中医治疗[J]. 内蒙古中医药,2010,29(9):73.
- [25] 崔远武,江丰,马妍,等. 张伯礼分期论治老年期血管性痴呆述要[J]. 中医杂志,2015,56(15):1276-1279.
- [26] 江丰,张磊. 张伯礼教授痰瘀学说及临证应用经验[J]. 天津中医药,2014,31(7):385-387.
- [27] 崔远武,江丰,马妍,等. 张伯礼教授治疗老年期痴呆经验[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8):2783-2786.
- [28] 杜武勋,柴山周乃,魏聪聪. 张伯礼治疗轻度认知功能障碍和老年痴呆的经验[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(7):1225-1228.
- [29] VENKAT P, CHOPP M, CHEN J. Models and mechanisms of vascular dementia [J]. *Exp Neurol*, 2015,272:97-108.
- [30] VAN DER FLIER W M, SKOOG I, SCHNEIDER J A, et al. Vascular cognitive impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018,4:18003.
- [31] KORCZYN A D. What is new in vascular dementia? [J]. *BMC Med*, 2016,14(1):175.
- [32] KALARIA R N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2016,131(5):659-685.
- [33] DICHGANS M, LEYS D. Vascular cognitive impairment [J]. *Circ Res*, 2017,120(3):573-591.
- [34] KALARIA R N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia [J]. *Neuropharmacology*, 2018,134(Pt B):226-239.
- [35] SUN M K. Potential therapeutics for vascular cognitive impairment and dementia [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018,16(7):1036-1044.
- [36] KALARIA R N, AKINYEMI R, IHARA M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. *BBA*, 2016,1862(5):915-925.
- [37] BIR S C, KHAN M W, JAVALKAR V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: A review [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2021,30(8):105864.
- [38] 申海玉,查青,张慧楠,等. 血管性痴呆治疗的相关研究进展[J]. 西北药学杂志,2020,35(6):976-979.
- [39] WASHIDA K, HATTORI Y, IHARA M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: From mouse to primate [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(24):6176.
- [40] SINHA K, SUN C, KAMARI R, et al. Current status and future prospects of pathophysiology-based neuroprotective drugs for the treatment of vascular dementia [J]. *Drug Discov Today*, 2020,25(4):793-799.
- [41] YANG T, SUN Y, LU Z, et al. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia [J]. *Ageing Res Rev*, 2017,34:15-29.
- [42] ZHU H Y, HONG F F, YANG S L. The roles of nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in the pathology of vascular dementia and related therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(9):4540.
- [43] WANG W, QIAO O, JI H, et al. Autophagy in vascular dementia and natural products with autophagy regulating activity [J]. *Pharmacol Res*, 2021,170:105756.
- [44] BELKHELFA M, BEDER N, MOUHOU B D, et al. The involvement of neuroinflammation and necroptosis in the hippocampus during vascular dementia [J]. *J Neuroimmunol*, 2018,320:48-57.
- [45] WANG X X, ZHANG B, XIA R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2020,24(18):9601-9614.
- [46] CALABRESE V, GIORDANO J, SIGNORILE A, et al. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection [J]. *J Neurosci Res*, 2016,94(12):1588-1603.
- [47] PRICE B R, NORRIS C M, SOMPOL P, et al. An emerging role of astrocytes in vascular contributions to cognitive impairment and dementia [J]. *J Neurochem*, 2018,144(5):644-650.
- [48] LIU Y, CHEN X, GONG Q, et al. Osthole improves cognitive function of vascular dementia rats: Reducing A β deposition via inhibition NLRP3 inflammasome [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020,43(9):1315-1323.
- [49] BHATIA P, KAUR G, SINGH N. Ozagrel a thromboxane A $_2$ synthase inhibitor attenuates endothelial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation in rat model of bilateral common carotid artery occlusion induced vascular dementia [J]. *Vasc Pharmacol*, 2021,137:106827.
- [50] 杨超,杨佳,刘玲. 涤痰汤对血管性痴呆大鼠海马

- TNF- α 、NF- κ B、IL-1 β 、IL-10表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3796-3799.
- [51] 庞振阳. 血管性痴呆的危险因素及发病机制的研究进展[J]. 吉林医学, 2019, 40(12): 2890-2892.
- [52] 李海龙, 张宣, 顾静, 等. 归芪聪志汤对血管性痴呆模型大鼠行为学及海马组织基因表达谱的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(6): 746-752
- [53] 马春林, 张宣, 刘佳楠, 等. 归芪聪志汤对VaD模型大鼠海马神经元Claudin-1, TGF- β 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 102-107
- [54] IMPELLIZZERI D, SIRACUSA R, CORDARO M, et al. N-Palmitoylethanolamine-oxazoline (PEA-OXA): A new therapeutic strategy to reduce neuroinflammation, oxidative stress associated to vascular dementia in an experimental model of repeated bilateral common carotid arteries occlusion [J]. Neurobiol Dis, 2019, 125: 77-91.
- [55] LIU D D, YUAN X, CHU S F, et al. CZ-7, a new derivative of Claulansine F, ameliorates 2VO-induced vascular dementia in rats through a Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(4): 425-440.
- [56] 吴林, 陈静, 陈业文, 等. 中医药通过磷脂酰基醇3-激酶/蛋白激酶信号通路防治血管性痴呆的研究进展 [J]. 广西医学, 2020, 42(18): 2418-2420.
- [57] KAUNDAL M, ZAMEER S, NAJMI A K, et al. Betulinic acid, a natural PDE inhibitor restores hippocampal cAMP/cGMP and BDNF, improve cerebral blood flow and recover memory deficits in permanent BCCAO induced vascular dementia in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 832: 56-66.
- [58] JIAN W X, ZHANG Z, ZHAN J H, et al. Donepezil attenuates vascular dementia in rats through increasing BDNF induced by reducing HDAC6 nuclear translocation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(5): 588-598.
- [59] 王玺宁, 陈真. 血管性痴呆模型及信号通路研究进展 [J]. 药学研究, 2021, 40(5): 329-333.
- [60] 高玲, 胡亚男, 赵建军, 等. 鹿茸提取物对VaD大鼠海马CaM、CaMK II的干预效应 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1587-1590.
- [61] XU J, QI Q, LV P, et al. Oxiracetam ameliorates cognitive deficits in vascular dementia rats by regulating the expression of neuronal apoptosis/autophagy-related genes associated with the activation of the Akt/mTOR signaling pathway [J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(11): e8371.
- [62] 邓敏贞, 钟晓琴, 高志杰, 等. 人参皂苷Rb₃联合 β -细辛醚对血管性痴呆模型小鼠的改善作用及其机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(16): 1967-1973.
- [63] JIANG P, CHEN L, SUN J, et al. Chotosan ameliorates cognitive impairment and hippocampus neuronal loss in experimental vascular dementia via activating the Nrf2-mediated antioxidant pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2019, 139(2): 105-111.
- [64] LEE J M, LEE J H, SONG M K, et al. NXP031 improves cognitive impairment in a chronic cerebral hypoperfusion-induced vascular dementia rat model through Nrf2 signaling [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6285.
- [65] NIU X, LI M, GAO Y, et al. DL-3-n-butylphthalide suppressed autophagy and promoted angiogenesis in rats with vascular dementia by activating the Shh/Ptch1 signaling pathway [J]. Neurosci Lett, 2021, 765: 136266.
- [66] VENKAT P, CHOPP M, ZACHAREK A, et al. Sildenafil treatment of vascular dementia in aged rats [J]. Neurochem Int, 2019, 127: 103-112.
- [67] CHOI D H, LEE J. A Mini-review of the NADPH oxidases in vascular dementia: Correlation with NOXs and Risk factors for VaD [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2500.
- [68] WANG H Q, ZHANG M, ZHAO J X, et al. Puerarin up-regulates Methyl-CpG binding protein 2 phosphorylation in hippocampus of vascular dementia rats [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(5): 372-377.
- [69] 刘义伟. 蛇床子素对血管性痴呆大鼠认知功能的影响 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [70] 张放, 汪玲红, 王祥云, 等. 蛇床子素抑制NLRP3炎症体及对血管性痴呆大鼠的神经保护作用研究 [J]. 科技视界, 2021(33): 96-98.
- [71] EL-DESSOUKI A M, GALAL M A, AWAD A S, et al. Neuroprotective effects of simvastatin and cilostazol in L-methionine-induced vascular dementia in rats [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(7): 5074-5084.
- [72] KIM J H, KO P W, LEE H W, et al. Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia [J]. Glia, 2017, 65(9): 1471-1490.
- [73] HAN B, JIANG W, LIU H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Theranostics, 2020, 10(6): 2832-2848.
- [74] SAGGU R, SCHUMACHER T, GERICH F, et al. Astroglial NF- κ B contributes to white matter damage and cognitive impairment in a mouse model of

- vascular dementia [J]. *Acta Neuropathol Com*, 2016, 4(1):76.
- [75] AN L, SHEN Y, CHOPP M, et al. Deficiency of endothelial nitric oxide synthase (eNos) exacerbates brain damage and cognitive deficit in a mouse model of vascular dementia [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(3):732-746.
- [76] 丁佳统,郭家豪,洪芬芳,等. 一氧化氮在血管性痴呆发病及防治中的作用[J]. *南昌大学学报:医学版*, 2022, 62(1):83-88,98.
- [77] 王鑫铭. 基于Ca²⁺-CaMK II -CREB通路研究通窍活血汤对血管性痴呆大鼠的作用机制[D]. 合肥:安徽医科大学,2016.
- [78] KAWAHARA M, SADAKANE Y, MIZUNO K, et al. Carnosine as a possible drug for Zinc-induced neurotoxicity and vascular dementia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2570.
- [79] KAWAHARA M, KATO-NEGISHI M, TANAKA K I. Amyloids: Regulators of metal homeostasis in the synapse [J]. *Molecules*, 2020, 25(6):1441.
- [80] TAKEDA A, NAKAMURA M, FUJII H, et al. Synaptic Zn²⁺ homeostasis and its significance [J]. *Metallomics*, 2013, 5(5):417-423.
- [81] HORSBURGH K, WARDLAW J M, VAN AGTMAEL T, et al. Small vessels, dementia and chronic diseases - molecular mechanisms and pathophysiology [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(8):851-868.
- [82] 徐振伟,刘晓蕾,李新毅. 银杏叶提取物治疗血管性痴呆的作用机制研究进展[J]. *中国医药*, 2022, 4:623-626.
- [83] WANG M, PENG H, PENG Z, et al. Efficacy and safety of ginkgo preparation in patients with vascular dementia: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(37):e22209.
- [84] 高洁,蒋志滨,张孟之,等. 淫羊藿苷对血管性痴呆大鼠海马组织BDNF mRNA及蛋白表达的影响[J]. *中药材*, 2019, 42(10):2405-2408.
- [85] 祁敏芳,吴慧娟,童军卫,等. 丹参素经PI3K/Akt信号通路改善血管性痴呆模型小鼠认知功能的机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(4):314-318.
- [86] 李强,耿秀超,聂金涛,等. 中医药治疗血管性痴呆研究概况[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(12):32-36.
- [87] 叶明灯,汪晶莹,周源,等. 丹参酮B调控LRP6/Wnt1/ β -catenin通路对血管性痴呆性小鼠认知功能的影响[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(2):255-260.
- [88] 姚婷,邓谦,蒋军林,等. 基于NOD样受体蛋白3炎性小体通路探讨滋肾活血方对血管性痴呆大鼠海马神经血管单元的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(12):2226-2231.
- [89] CAO Y, LIANG L, XU J, et al. The effect of *Scutellaria baicalensis* stem-leaf flavonoids on spatial learning and memory in chronic cerebral ischemia-induced vascular dementia of rats [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2016, 48(5):437-446.
- [90] 史梦龙,赵敏,张杰,等. 口服中成药辅助治疗血管性痴呆的网状Meta分析[J]. *中草药*, 2021, 52(13):3994-4006.
- [91] 谢宁,史瑞,吴颂,等. 地黄饮子对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及大脑皮层NO、NOS含量的影响[J]. *中医学报*, 2011, 26(7):821-823.
- [92] 吴颂,谢宁,窦金金,等. 地黄饮子对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响[J]. *贵阳医学院学报*, 2013, 38(3):251-252,256.
- [93] 周雨慧,苗明三,李晓宁,等. 地黄饮子加减方对血管性痴呆模型大鼠行为学及神经保护作用的影响[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(1):46-51.
- [94] 袁有才,李斌,王飞. 补阳还五汤治疗血管性痴呆的药理学研究进展[J]. *现代中医药*, 2015, 35(1):76-78.
- [95] 刘川杨,肖凌勇,屠建锋,等. 中药复方治疗血管性痴呆的机制研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(2):696-701.
- [96] 吴玉芬,周哲屹,顿玲露,等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠海马CA1区自噬相关蛋白LC3及Beclin-1的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(7):1547-1550.
- [97] GE C L, WANG X M, HUANG Z G, et al. Tongqiao Huoxue decoction ameliorates learning and memory defects in rats with vascular dementia by up-regulating the Ca²⁺-CaMK II -CREB pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(11):823-830.
- [98] 林伟龙,常俊昭,李跃,等. 天智颗粒治疗血管性痴呆有效性及安全性的Meta分析[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(10):1250-1255.
- [99] 李燕宏. 脑心通胶囊对238例血管性痴呆患者血清Livin、VEGF、IL-18、IFN- γ 水平的临床研究[J]. *中医药信息*, 2017, 34(4):67-70.
- [100] 卢丽波,李雯,张煜,等. 脑心通胶囊对血管性痴呆患者认知功能的改善效果及对血管内皮糖萼指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3):625-628.
- [101] 杨超,杨佳,刘玲. 涤痰汤对血管性痴呆大鼠海马NOX2/ROS通路、GSH、HO-1表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12):3052-3055.
- [102] APPLETON J P, SCUTT P, SPRIGG N, et al. Hypercholesterolaemia and vascular dementia [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(14):1561-1578.

- [103] CUI S, CHEN N, YANG M, et al. Cerebrolysin for vascular dementia [J]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2019 (11):CD008900.
- [104] KIM J O, LEE S J, PYO J S. Effect of acetylcholinesterase inhibitors on post-stroke cognitive impairment and vascular dementia: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2):e0227820.
- [105] KWON K J, KIM M K, LEE E J, et al. Effects of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, on neurogenesis in a rat model of vascular dementia [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 347(1-2):66-77.
- [106] ORGOGOZO J M, RIGAUD A S, STOFFLER A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) [J]. *Stroke*, 2002, 33(7):1834-1839.
- [107] SONKUSARE S K, KAUL C L, RAMARAO P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders--memantine, a new hope [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(1):1-17.
- [108] OLIVARES D, DESHPANDE V K, SHI Y, et al. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(6):746-58.
- [109] KAVIRAJIAN H, SCHNEIDER L S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9):782-792.
- [110] 宁晓明, 刘建妮, 曹金强. 中西药联合辅助治疗脑梗死后血管性痴呆的临床疗效及安全性 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(25):68-70.
- [111] 初艳红. 奥拉西坦联合天智颗粒治疗血管性痴呆临床观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2021, 37(1):73-74.
- [112] 韩永强, 付军. 奥拉西坦联合天智颗粒治疗血管性痴呆的疗效观察 [J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24(5):464-466.
- [113] 王峥, 林琳. 补阳还五汤联合西药治疗缺血性脑卒中后血管性痴呆疗效及对血清炎症因子、氧化应激指标和血管内皮活性物质的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(4):469-473, 490.
- [114] 张东风. 丁苯酞软胶囊联合天智颗粒治疗血管性痴呆的效果观察 [J]. *河南医学研究*, 2018, 27(9):1673-1674.
- [115] 王宗林. 观察通窍活血汤、丁苯酞联合治疗血管性痴呆 (VaD) 的临床疗效 [J]. *名医*, 2019, 3:258.
- [116] 吕耀成. 加味涤痰汤联合多奈哌齐治疗血管性痴呆痰浊蒙窍证对认知功能及日常生活能力的影响 [J]. *实用中医药杂志*, 2019, 35(2):175-176.
- [117] 孙之媛. 加味涤痰汤联合多奈哌齐治疗血管性痴呆的临床效果 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(17):3196-3198.
- [118] 姚玉娇, 杨鹏飞. 脑心通胶囊联合尼莫地平治疗血管性痴呆的效果 [J]. *河南医学研究*, 2021, 30(17):3211-3213.
- [119] 满斌, 刘延颖, 王琪, 等. 脑心通胶囊联合盐酸美金刚治疗血管性痴呆的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(4):979-983.
- [120] 胡松. 尼莫地平片联用舒血宁注射液治疗血管性痴呆患者的临床效果 [J]. *医疗装备*, 2018, 31(15):124-125.
- [121] 潘彦高. 舒血宁联合丁苯酞对血管性痴呆患者认知功能和血流动力学的影响 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(17):3208-3210.
- [122] 蒋德政, 何小平. 舒血宁注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆临床效果观察 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(2):51-52.
- [123] 吴新加, 林小萍, 罗列波. 舒血宁注射液联合多奈哌齐片治疗脑梗死后血管性痴呆患者的疗效 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16(11):120-122.
- [124] 张会芳. 天智颗粒联合丁苯酞软胶囊治疗 75 例血管性痴呆患者的疗效分析 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2018, 50(9):1054-1055.
- [125] 唐凌雯, 胡佳, 黄惠英, 等. 天智颗粒联合多奈哌齐与养血清脑颗粒对血管性痴呆患者临床疗效及 VEGF 水平的影响 [J]. *四川解剖学杂志*, 2018, 26(4):16-18.
- [126] 朱兆武. 通窍活血汤联合奥拉西坦治疗脑梗死后血管性痴呆的效果 [J]. *中国民康医学*, 2022, 34(6):73-75.
- [127] 孙丽霞. 通窍活血汤联合多奈哌齐治疗血管性痴呆 45 例临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28(16):106-108.
- [128] 马国华. 血管性痴呆应用银杏叶胶囊联合美金刚治疗的临床研究 [J]. *中外医学研究*, 2020, 18(1):41-43.
- [129] 赵娟. 盐酸多奈哌齐联合银杏叶胶囊治疗血管性痴呆 20 例 [J]. *中国药业*, 2014, 23(15):79-80.
- [130] 武胜涛, 张羽, 李富慧, 等. 盐酸美金刚片联合天智颗粒治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. *中国药房*, 2017, 28(29):4109-4112.
- [131] WOLTERS F J, IKRAM M A. Epidemiology of vascular dementia [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2019, 39(8):1542-1549.

[责任编辑 周冰冰]