

· 学术探讨 ·

## 络病理论指导基于神经-血管保护的阿尔茨海默病理论探讨

常丽萍<sup>1,2</sup>, 张宝瑜<sup>1,2</sup>, 李梦南<sup>1,2</sup>, 高丽霓<sup>2,3</sup>, 马静<sup>2,3</sup>, 魏聪<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 络病研究与创新中药国家重点实验室, 石家庄 050035;

2. 河北以岭医药研究院, 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病),  
河北省络病重点实验室, 石家庄 050035;

3. 河北以岭医院 吴以岭名老中医药专家传承工作室, 石家庄 050090)

**[摘要]** 基于中医气血相关理论, 络病理论提出脑之气络与脉络相偕而行, 在结构和功能方面“唇齿相依”, 为脑主神明功能的重要基础; 提出络气虚滞/郁滞、脉络瘀阻、神识失用为阿尔茨海默病主要病机, 有别于现代医学重点关注神经元的研究策略; 提出从神经元保护——清除 $\beta$ -淀粉样蛋白、磷酸化 tau 蛋白等病理产物和脑微血管保护——脑微血管结构与功能保护、促进治疗性血管新生、增加脑血流 2 个方面治疗阿尔茨海默病的必要性。在“络以通为用”治疗原则指导下研制的通络代表药物通心络胶囊具有微血管保护优势, 可发挥血管保护介导的神经保护作用, 临床研究证实其可有效治疗阿尔茨海默病、血管性痴呆及认知障碍相关疾病, 可为从神经-血管保护全面防治阿尔茨海默病提供新思路和新途径。

**[关键词]** 络病理论; 阿尔茨海默病(AD); 通心络胶囊; 神经保护; 脑微血管保护;  $\beta$ -淀粉样蛋白; tau 蛋白

**[中图分类号]** R22; R24; R287; R592 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)07-0216-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230450

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230130.1346.001.html>

**[网络出版日期]** 2023-01-30 17:31:08

## Theoretical Exploration of Luobing Theory Guides Study on Alzheimer's Disease Based on Neurovascular Protection

CHANG Liping<sup>1,2</sup>, ZHANG Baoyu<sup>1,2</sup>, LI Mengnan<sup>1,2</sup>, GAO Lini<sup>2,3</sup>, MA Jing<sup>2,3</sup>, WEI Cong<sup>1,2,3\*</sup>

(1. National Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) for Collateral Disease

Research and Innovation, Shijiazhuang 050035, China; 2. Hebei Yiling Medical Research Institute, Key Research Laboratory of National Administration of TCM (Cardio-cerebral Vessel Collateral Disease), Hebei Key Laboratory of Collateral Disease, Shijiazhuang 050035, China;

3. Hebei Yiling Hospital, WU Yiling Famous TCM Expert Inheritance Studio, Shijiazhuang 050090, China)

**[Abstract]** Based on the correlation between Qi and blood in traditional Chinese medicine, the collateral disease theory puts forward that the Qi-collateral go hand in hand with the vessel-collateral of the brain, and to be as close as lips to teeth in structure and function, which is an important basis for the function of brain governing mind. And this theory proposes that deficiency/stagnancy of collateral-Qi, stagnation of collaterals and loss of consciousness are the main pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), which is different from the research strategy of modern medicine focusing on neurons. It is suggested that it is necessary to treat AD from two aspects, including neuronal protection (elimination of pathological products such as  $\beta$ -amyloid and

**[收稿日期]** 2023-01-02

**[基金项目]** 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项资助项目(2017YFC1700500); 河北省络病重点实验室建设项目(20567627H); 河北省自然科学基金项目(H2022106065); 石家庄市复方中药新药技术创新中心建设项目(217790467B)

**[第一作者]** 常丽萍, 博士, 主治医师, 从事中医络病及其应用研究, E-mail: changliping08@163.com

**[通信作者]** \* 魏聪, 博士, 主任医师, 从事中医络病及其应用研究, E-mail: weitem@163.com

phosphorylated tau protein) and cerebral microvascular protection( protection of cerebral microvascular structure and function, promotion of therapeutic angiogenesis and increase of cerebral blood flow. Tongxinluo capsules is a representative drug for dredging collaterals developed under the guidance of the therapeutic principle of collaterals need circulation, it can protect microvessels and play a neuroprotective role mediated by vascular protection. Clinical studies have confirmed that Tongxinluo capsules can effectively treat AD, vascular dementia and cognitive impairment related diseases, which can provide new ideas and effective treatment ways to prevent and treat AD from neurovascular protection in a comprehensive manner.

**[Keywords]** collateral disease; Alzheimer's disease; Tongxinluo capsules; neuroprotection; cerebral microvascular protection;  $\beta$ -amyloid; tau protein

痴呆作为造成老年人失能的常见疾病之一,严重影响患者的生活质量,已成为世界性医学难题。我国痴呆患病人数约占全球1/4,高居全球榜首<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病(AD)作为痴呆最常见的类型,占痴呆总人数的60%~80%,随着人口老龄化进程加快,AD发病率不断攀升<sup>[2]</sup>,每3 s就有1例AD患者产生<sup>[3]</sup>,患AD的人数每20年翻一番,预计到2050年全世界将有1.154亿人<sup>[4]</sup>。过去15年间,美国老年人艾滋病、卒中、心脏病等重大疾病的病死率均有所下降,唯有AD升高了71%<sup>[5]</sup>,我国已步入深度老龄化时代, $\geq 65$ 岁人口1.9亿,AD患者高达983万<sup>[6]</sup>,预计2050年将达到2 100万<sup>[7]</sup>。AD已成为我国老年人群继心血管疾病、恶性肿瘤和脑卒中之后的第4位致死性疾病,AD导致呈指数增长的庞大经济负担已与心血管疾病持平<sup>[8]</sup>,对社会医疗保障体系造成极大的负担。

AD起病隐匿,呈进行性加重,近几十年来,国内外不断探索治疗策略,但始终没有治愈性方法<sup>[9]</sup>,只能预防和延缓,因此尽早干预显得非常重要<sup>[10-11]</sup>。其根据认知损害程度常分为轻、中、重度3个阶段,其中轻、中度阶段持续约10年,然而由于早期干预措施未到位,我国痴呆就诊率和接受规范化治疗率分别仅26.9%、21.3%<sup>[12]</sup>。可见,伴随我国进入深度人口老龄化社会,AD作为衰老相关慢性疾病将面临高发病率、高死亡率、高社会负担、就诊率低、缺乏早期干预的窘境,不仅影响患者生活质量,还会给社会和家庭带来沉重负担,亟需探索治疗新途径。因此,针对AD开展深入研究,对于缓解我国老龄化社会慢性疾病高发病率的现状具有重要的社会意义和临床价值。

AD发病机制复杂,以神经元周围 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积、细胞内微管相关蛋白tau过度磷酸化形成神经纤维缠结、兴奋性氨基酸毒性、胆碱能神经元缺失、脑血管病变等为主要病理特征<sup>[13-15]</sup>。其

中A $\beta$ 过度积聚引起的“瀑布式”级联反应作为重要神经损伤机制被认为是AD病程的中心环节,并与AD的疾病进展密切相关<sup>[16-17]</sup>。但近年研究发现,脑血管病变与A $\beta$ 沉积相互影响,成为AD病理改变的核心动因<sup>[18]</sup>,因此,在AD发病机制研究中重视神经病变的同时,微血管病变亦需引起关注。据报道,在 $>80\%$ 的AD患者中,A $\beta$ 蛋白不仅沉积在神经元,亦可在脑动脉、小动脉和毛细血管周围积累,造成脑淀粉样血管病(CAA),引发血脑屏障(BBB)破坏及脑血流量减少等一系列问题<sup>[19]</sup>。随着对AD发病机制研究的深入,A $\beta$ 过度沉积于血管周围导致CAA,造成微血管堵塞而引起BBB破坏加重,同时CAA造成的脑血流减少又影响A $\beta$ 代谢,加重了A $\beta$ 沉积,从而形成A $\beta$ -CAA反馈回路,加速了AD病理进程。近年来针对A $\beta$ 和tau蛋白异常沉积的候选药物开发陷入了窘境,不良反应影响和试验设计不足成为最重要的原因<sup>[20]</sup>,同时多项针对直接凝血酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等靶向血管治疗AD的药物进入临床研究<sup>[21]</sup>,说明从血管防治AD已成为众多研究者探索这一难治性疾病的新研究方向,有望为AD的防治提供新思路和新途径。

AD在临床上多以善忘、呆傻为主要表现,属于中医学“痴呆”“呆病”“呆门”范畴<sup>[22]</sup>。古代医家根据发病特征将痴呆分为两类,其中一类随年龄增长“渐致痴呆”(《景岳全书》)呈现渐病过程,另一类为“一时而成呆病”(《辨证录》)呈现卒发而致,前者与现代医学AD相类似,后者则与血管性痴呆(VD)更吻合。《黄帝内经》时期已认识到络脉输布气血上濡头面空窍,提出“脑为髓之海,真气之所聚”(《黄帝内经·素问·刺禁论》)、“血脉和利,精神乃居”(《黄帝内经·灵枢·平人绝谷》)、“心者,君主之官也,神明出焉”(《黄帝内经·素问·灵兰秘典论》),指出记忆思维所主之神来自脑、心,并与元气、血脉密切相

关,气、血、精、神离散与痴呆密切相关,并成为后世论述该病的总纲。汉代张仲景提出阳明蓄血证为痴呆主要病机,并开创以水蛭、虻虫等虫类药为代表的抵挡汤进行治疗,成为从瘀血论治痴呆的肇始。明清时期随着西学东渐,西医学“脑主记忆”的观点传入,中医对痴呆病位重新定义且更加关注于脑,至近代以张锡纯为代表的衷中参西派,从脑主元神、心主识神及二者与络脉的关系切入,围绕生理、病机、治法论治,提出“心与脑相通之窍络,尽皆瘀塞,是以其神明淆乱也”“窍络之塞者皆通,则心与脑能相助为理,神明自复其旧也”,对于当下形成各家学说防治AD具有重要的启示意义<sup>[23]</sup>。AD因病程长、迁延难愈、久病入络,应属于中医络病范畴。络病作为广泛存在于多种内伤疑难杂病和外感疾病中的病理状态,既往系统构建了络病证治、气络学说及脉络学说<sup>[24-25]</sup>,形成了研究络病发生发展与辨证治疗规律的应用理论体系。络病理论在指导神经系统疾病方面发挥了重要作用,提出中风病病机“气虚血瘀络阻”和“缺血区微血管保护——脑梗死治疗新靶点”等学术观点<sup>[26]</sup>,为以AD为代表的脑系重大疾病的预防和治疗提供了重要的理论依据。

### 1 “气为血之帅、血为气之母”,气血相关是络病学突出的理论特色

络病理论提出,络脉是从经脉支横别出,逐层细分,纵横交错,遍布全身,广泛分布于脏腑组织间的网络结构,是维持生命活动和保持人体内环境稳定的网络系统。气血虽在经脉中运行,但在络脉中实现其生理功能,络脉将经脉运行的气血津液输布、弥散、渗灌到脏腑周身,发挥“行血气而营阴阳”的作用。

广义的络脉分为“气之细络”与“血之细络”,气络承载元宗卫气、脏腑经络之气,发挥络属调节、温煦充养、防御卫护、信息传导和自稳调控功能,涵盖了广泛的神经、内分泌、免疫调节功能;脉络运行血液,发挥渗灌气血、濡养代谢、津血互换作用,涵盖了血液循环、血管结构及其功能<sup>[27-28]</sup>;二者共同发挥“气主煦之,血主濡之”的生理功能。气为血之帅、血为气之母,血液在脉络中畅行需依赖气的推动作用,气环流不息必依附于血方不至耗散无根。气络与脉络功能的辨证关系实质亦为气与血之间互根互用的密切联系,即神经、内分泌、免疫调节与血液循环、血管功能、营养代谢之间的相互影响,从络病气血相关的整体思维出发,结合现代科学技术,研

究AD等脑系疾病的病理机制具有重要的临床应用价值。

### 2 脑之气络与神经、脉络与血管在结构与功能密切相关,成为中西医研究神经、血管病变的结合点

基于中医形与神俱的整体观,古代医家将人的记忆、意识等归于“神”的范畴,提出脑为元神之府。东汉《颅凶经》言:“元神在头曰泥丸,总众神也”,元神至真至灵,主宰着生命运动生物节律和不以人意志为转移的中枢神经系统功能,包括认知记忆功能,正所谓“灵机记性在脑”(《医林改错》)。“血气者人之神”(《素问玄机原病式》),脑主神志,血气养神,气血充沛方能记忆清晰、思维敏捷。血气之输,输于诸络,气络和脉络相偕而行,既可循行于体表,亦可布散于脏腑,络脉分布于脑则成为脑主神明功能的有机组成部分,“头者,身之元首,人神之所法……三百六十五络,皆上归于头”(《备急千金要方》),脑居头颅中,络脉交错成网,为气血最盛之所。

脑之气络主要承载着元气的功能,真元之气作为生命运动的根本动力,由先天父母之精化生而来,精生髓,髓充脑,元精化元气,元气养元神,元气充足则脑之气络功能正常,所主之元神功能健全,从而发挥络属调节、信息传导等作用,以实现记忆、思维清晰灵敏,这与脑组织神经的调控功能相一致。血循脉络正常运行,脑中脉络分支而出的“血之细络”——脑部孙络纵横交错、密集成网,通过面性弥散发挥“血主濡之”的功能,与脑组织血管尤其是微血管、微循环结构相类似<sup>[29-30]</sup>。脉络末端发挥供血供气的功能,层层渗灌濡养脑髓神经,使脑神认知和记忆功能正常。此外,脉络末端还具有津血互换作用,维持新陈代谢,将有害病理产物及时清除,脉络通行无滞、津血代谢正常方能实现“血脉合利,精神乃居”(《黄帝内经·灵枢·平人绝谷》)。

脑之气络发挥络属调节、信息传导等功能则体现了真元之气的脑神功能,亦即脑组织的神经功能,包含了人体灵机记性方面的重要功能。同时,脑之气络所运行经气通过其温煦充养、信息传达作用对脑之脉络及脑部血液运行发挥广泛的调节控制作用。脑之气络与脉络“唇齿相依”,相互协调。脑之气络所运行经气通过其络属调节、温煦充养、信息传达作用对脑部血液运行发挥广泛调控作用;脑中脉络发挥供血供气、津血互换、营养代谢功能,渗灌濡养脑之气络,为发挥脑神功能提供营养。因此,脑部的气络与脉络、神经与血管相偕而行充实

髓,使脑运转灵巧,共同维持脑神生理功能,主持着人的意识、思维、记忆等高级神经中枢的功能活动,这与现代医学认为的脑神经与血管功能之间密切相关,成为维持记忆功能的基础观点相一致<sup>[31]</sup>。

### 3 基于络病理论提出AD“络气虚滞/郁滞、脉络瘀阻、神识失用”的病机特点

《黄帝内经·素问·调经论》言:“气血不和,百病乃变化而生。”“气留而不行者,为气先病也,血壅而不濡者,为血后病也”(《难经》)。年高体虚,元气亏虚,脑之络气虚滞/郁滞,血行不利,瘀阻脉络,脑神失养成为AD的主要病机。

**3.1 络气虚滞/郁滞,脑髓失充为发病之本** 《黄帝内经·灵枢》云:“气盛则神旺,气衰则神病,气绝则神亡”,元气的生成、转输障碍均在不同程度上影响神智,进而导致AD的发生发展。

**3.1.1 络气虚滞** “年四十,而阴气自半也,起居衰矣”,“年六十……气大衰”(《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》),年老元精渐亏,阴阳自衰,元气生成乏源,脑之络气虚乏,神寓于气,气虚则无以化神。同时,气虚血不能随之上荣于脑,清阳不濡清空,则清窍失灵,脑之气络发挥信息传导、调节控制等神经功能障碍,从而表现为懈怠安卧、志乱而多忘。

**3.1.2 络气郁滞** 年老者喜怒无常,性气不定,元精耗竭,神气浮弱,情绪不定返同小儿,或抑郁不舒、或愤怒羞恚、或忧郁多虑,故《辨证录》载:“人有气郁不舒,忽忽如有所失,目前之事,竟不记忆”,可见高龄之人若情志调摄失宜,踌躇太过,则脑之络气郁滞。气属阳,阳主动,元气亏虚,络气虚滞或郁滞则阳气生动之灵尽失,患者表现出行动呆滞,反应迟钝之态。

**3.2 脉络瘀阻、血不荣脑为重要病理环节** 气为血之帅,血循脑之脉络正常运行,在脉络末端渗灌组织及津血互换均需借助络气推动。痴呆日久病情由气及血,“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”(《医林改错》),元气虚乏,脑中络气虚滞,气机升降出入异常,运血无力,则脑之脉络血行涩滞凝而为瘀,正如《伤寒恒论》所谓:“瘀滞不行,气血不得流通……今为瘀血所阻,气血不得流通,神明每多昏愤,所以善忘而断之瘀血,确乎不爽”。瘀血阻络,血不养络,血不荣脑,脑髓失养,神明失用,导致脑功能逐渐减退,出现呆傻愚钝之状。

综上所述,人之神机在脑,脑主元神,与脑之气络、脉络密切相关,于AD而言,该病表现为脑之气络(脑髓神经)损伤,日久可及脑之脉络(脑微血

管),与前期研究所证实络气虚滞/郁滞导致血管内皮结构与功能损伤而引起血管病变的认识一致<sup>[32]</sup>;脉络瘀阻,血流不足,病理产物进一步损伤脑之气络而致病情顽痼。有研究利用影像学技术评估脑组织A $\beta$ 和tau蛋白病理特征<sup>[33]</sup>,还应用脑动脉自旋标记磁共振技术证实AD患者脑血流普遍下降,且血流下降率与患者认知功能评分呈正相关<sup>[34]</sup>,因此,通过保护微血管结构和功能进而改善神经元损伤,有望为AD的治疗提供新思路。

### 4 通络药物神经-血管双重保护作用为AD防治提供了新的用药选择

络病治疗的目的在于保持络脉通畅,故依据络脉生理特点及络病病理实质提出“络以通为用”的治疗原则。通心络胶囊作为应用络病理论指导研发治疗心脑血管疾病的代表方药,其独特的理论特色和确切的临床疗效引起国内外医学界的关注,近年来大量基础与临床研究已证实该制剂在血管保护尤其是微血管保护方面具有显著优势。据报道,通心络胶囊具有血液、血管、缺血组织“三重保护”作用,可有效降脂抗炎、抗凝抑栓,保护血管内皮结构,调节血管活性物质,稳定易损斑块、解除血管痉挛,尤其在微血管保护方面显示出了独特优势,成为其治疗心脑血管病、糖尿病微血管并发症等疾病的共性机制<sup>[35-36]</sup>。在治疗神经系统疾病中,实验研究证实通心络胶囊可有效保护脑微血管内皮细胞结构和功能、促进侧支循环建立和微血管新生,发挥基于微血管保护的脑组织及神经功能保护作用<sup>[37]</sup>。在AD治疗方面,在体研究证实通心络胶囊可升高SAMP8小鼠血浆一氧化氮(NO)含量,降低脑皮层内皮素-1(ET-1)及微血管周围炎症因子表达,增加脑皮层血管数量;离体研究发现其可上调人脑微血管内皮细胞血管内皮生长因子、缺氧诱导因子等表达,减轻A $\beta$ 所致脑微血管内皮细胞损伤。此外,通心络胶囊还可抑制SAMP8小鼠和SD大鼠氧化应激损伤,降低胆碱酯酶活性,抑制A $\beta$ 和磷酸化tau蛋白过度表达,减轻炎症反应,从而抑制神经元变性坏死,改善学习记忆功能<sup>[38]</sup>。

围绕认知功能障碍相关疾病,大量临床研究表明通心络胶囊具有神经-血管双重保护作用,可升高腔隙性脑梗死合并血管性认知功能障碍患者简易智力状态检查量表(MMSE)评分和日常生活活动能力(ADL)评分,降低纤维蛋白原(FIB)浓度,改善全血黏度<sup>[39]</sup>,改善VD患者血液黏度及FIB水平,提高日常生活能力,加快智能恢复<sup>[40]</sup>;还可降低AD患者

ET-1和同型半胱氨酸水平、还原全血黏度从而改善老年人微循环,增加脑血流量,升高患者MMSE及ADL评分、提高患者智能、改善记忆障碍和语言障碍。对国内外公开发表的40篇通心络胶囊临床文献中3458例患者进行Meta分析,证实其具有促进神经功能恢复的作用,且安全无不良反应<sup>[41]</sup>。

综上所述,AD作为当今公认的医学和社会难题,将传统中医认识与近年络病理论发展、AD发病机制前沿相结合,从气血相关的络病理论出发,提出神经-血管双重保护——AD治疗新策略,对更加全面地认识AD的发病机制,探索有效干预方案具有重要价值,基于络病理论创新、药效特色突出、人用经验丰富的通络药物有望为AD治疗提供新的药物选择方案。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3):269-283.

[2] 冯菲,李珩玉,赵宏伟,等. 细叶远志皂苷治疗痴呆的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 258-265.

[3] TIME MAGAZINE, THE GUARDIAN, THE SUNDAY TIME. World Alzheimer Report 2018 [EB/OL]. (2018-09-21) [2023-01-01]. <https://www.alz.co.uk/news/world-alzheimer-report-2018-state-of-art-of-dementia-research-new-frontiers>.

[4] WITKOWSKA-PLUSA U, DUBIELIS A, PLUSA T. Recognizing Alzheimer's disease in daily practice [J]. Pol Merkur Lekarski, 2022, 50(298): 253-256.

[5] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimer's Dement, 2015, 11(3):332-384.

[6] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.

[7] 《中国痴呆与认知障碍诊治指南》写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 中国阿尔茨海默病一级预防指南[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(35):2721-2735.

[8] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6):521-545.

[9] WANG Z B, WANG Z T, SUN Y, et al. The future of

stem cell therapies of Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2022, 80:101655.

[10] PASSERI E, ELKHOURY K, MORSINK M, et al. Alzheimer's disease: Treatment strategies and their limitations [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22):13954.

[11] MACCIONI R B, CALFÍO C, GONZÁLEZ A, et al. Novel nutraceutical compounds in Alzheimer prevention [J]. Biomolecules, 2022, 12(2):249.

[12] 田金洲,解恒革,秦斌,等. 适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(2):91-101.

[13] REDDY P H, OLIVER D M. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease [J]. Cells, 2019, 8(5):488.

[14] KOUTSODENDRIS N, NELSON M R, RAO A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: Findings, hypotheses, and potential mechanisms [J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17:73-99.

[15] MA C, HONG F F, YANG S L. Amyloidosis in Alzheimer's disease: Pathogeny, etiology, and related therapeutic directions [J]. Molecules, 2022, 27(4): 1210.

[16] OSSENKOPPELE R, VAN-DER-KANT R, HANSSON O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: Towards implementation in clinical practice and trials [J]. Lancet Neurol, 2022, 21(8):726-734.

[17] HUR J Y.  $\gamma$ -Secretase in Alzheimer's disease [J]. Exp Mol Med. 2022, 54(4):433-446.

[18] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5541-5554.

[19] GIREUD-GOSS M, MACK A F, MCULLOUGH L D, et al. Cerebral amyloid angiopathy and blood-brain barrier dysfunction [J]. Neuroscientist, 2020, 27(6): 668-684.

[20] TATULIAN S A. Challenges and hopes for Alzheimer's disease [J]. Drug Discov Today, 2022, 27(4): 1027-1043.

[21] TRIGIANI L J, ROYEA J, LACALLE-AURIOLES M, et al. Pleiotropic benefits of the angiotensin receptor blocker candesartan in a mouse model of Alzheimer disease [J]. Hypertension, 2018, 72(5):1217-1226.

[22] 王虎平,米彩云,周君. 从“肝肾同调”探析黑逍遥散干预AD免疫炎症的研究思路[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17):180-187.

[23] 金硕果,刘福友,杨东东,等. 基于胶质淋巴系统探讨

- “毒损脑络”[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10):186-191.
- [24] 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新[J]. 南京中医药大学学报, 2022, doi: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.1075.
- [25] 李红蓉, 魏聪, 贾振华, 等. 气络学说指导抗衰老研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1):7-15.
- [26] 吴以岭. 血管保护——脑梗死治疗的新靶点[J]. 疑难病杂志, 2006, 5(5):356-358.
- [27] 常成成, 魏聪. 从络病学说角度探讨通络治疗络脉-血管系统病规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4):487-489, 500.
- [28] 常成成, 魏聪, 常丽萍, 等. 络病理论研究概述及对当前临床的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6):1432-1434.
- [29] 张运旭. 络病理论在心脑血管病治未病中的应用初探[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(3):446.
- [30] 刘深. “孙络—微血管”病变在缺血性中风发病中的作用探讨及通心络干预研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [31] 阿不都克尤木·亚生, 麦尔普·艾尼, 努尔斯曼古丽·斯迪克. 血管内介入联合静脉溶栓治疗急性缺血性脑血管病对患者脑神经功能缺损与血流动力学的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(5):41-43.
- [32] 李雅文, 常丽萍, 秘红英, 等. 基于络病学说探析慢性冠脉综合症的病机及治疗[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1):196-202.
- [33] TRIPATHI S M, MURRAY A D. Alzheimer's dementia: The emerging role of positron emission tomography[J]. Neuroscientist, 2022, 28(5):507-519.
- [34] 周英奕, 时晶, 魏明清, 等. 基于动脉自旋磁共振技术探讨阿尔茨海默病脑血流特点与认知功能的关系[J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2021, 15(5):302-307.
- [35] ZHANG M, LIU Y, XU M J, et al. Carotid artery plaque intervention with Tongxinluo capsule (CAPITAL): A multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):4545.
- [36] SHUANG S, HOU Y L, WU Y L. Tongxinluo preserves the renal function in diabetic kidney disease via protecting the HK-2 cells from the patterns of programmed cell death [J]. J Paediatr Child Health, 2021(16):52-64.
- [37] LIU S, CHANG L P, WEI C. The sonic hedgehog pathway mediates Tongxinluo capsule-induced protection against blood-brain barrier disruption after ischaemic stroke in mice [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(6):660-669.
- [38] 张志慧, 贾振华, 康健生, 等. A $\beta$ 损伤人脑微血管内皮细胞培养液对正常神经元凋亡的影响及通心络胶囊的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17):166-171.
- [39] 杨萍, 李然, 郑程程, 等. 通心络胶囊佐治腔隙性脑梗死伴血管性认知功能障碍患者的疗效及对细胞因子、血液流变学的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(7):742-746.
- [40] 陈阳昊, 孔丽娅, 毛盈颖, 等. 通心络胶囊治疗血管性痴呆临床疗效及安全性的Meta分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(5):504-511.
- [41] 何穗智, 邓卓燊, 吴伟康, 等. 通心络胶囊治疗脑血管病的Meta分析[C]//中华中医药学会. 络病理论及其应用经典论文选编, 2014年卷. 出版者不详, 2014:167-171.

[责任编辑 刘德文]