

通窍活血汤治疗血管性认知障碍和痴呆的研究进展

李东东^{1,2}, 陈晶¹

(1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 重庆市中医院, 重庆 400020)

摘要:随着社会老龄化的加重,血管性认知障碍和痴呆(vascular cognitive impairment and dementia, VCID)的发病率日益升高,挖掘与研究可以阻止疾病进展的有效干预剂具有重要的社会意义。中医“瘀血理论”对健忘、精神异常等认知减退症状有丰富、明确的论述。通窍活血汤出自清代王清任《医林改错》,具有活血化瘀、通窍活络之功效,其原书所载治疗症目十三条,主要治疗头目、官窍等因血瘀引起的病证。通窍活血汤因其临床疗效确切、组方精妙,在当代临床中应用十分广泛。临床及基础研究表明,通窍活血汤可以通过调节炎症、自噬、凋亡、氧化应激等途径改善β淀粉样蛋白的沉积和Tau蛋白过度磷酸化引起的神经退行性改变发挥治疗血管性认知障碍和痴呆。通过查阅文献,综述近年来通窍活血汤及其加减化裁方治疗血管性认知障碍和痴呆上的临床应用及基础研究进展,为其更广泛地研究提供支持。

关键词:通窍活血汤;血管性认知障碍和痴呆;临床应用;基础研究;综述

中图分类号:R277.749.13

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)10-0103-06

Research Progress of Tongqiao Huoxue Decoction(通窍活血汤) in Treatment of Vascular Cognitive Impairment and Dementia: A Review

LI Dongdong^{1,2}, CHEN Jing¹

(1. College of Basic Medical Science, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China;

2. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400020, China)

基金项目:国家自然科学基金项目(82274395)

作者简介:李东东(1991-),男,江苏邳州人,中医师,博士在读,研究方向:中医治则与治法、中医皮肤病。

通讯作者:陈晶(1964-),女,黑龙江鸡西人,研究员,博士研究生导师,博士,研究方向:中医治则与治法机理、中医脏腑证候、疾病防治机理。E-mail:Chenjing6385@yahoo.com.cn。

- [36] 吕雨桐. 抑郁障碍对 MDSC 诱导乳腺免疫重塑的影响及疏肝健脾方干预作用观察[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [37] 赵群,李勇,杨进强,等. 胃癌患者脾虚证与生物学行为的关系及健脾益气中药对其的影响[J]. 北京中医药大学学报,2003(4): 68-71.
- [38] 李卫中,龚亚斌. 60例晚期肺腺癌脾虚痰湿证患者外周血 CD₅⁺CD₅₆⁺CD₁₆⁺和 CD₈⁺CD₂₈⁺细胞表达相关性研究[J]. 陕西中医,2011,32(9): 1154-1155.
- [39] 韩钦芮,符秀琼,禹志领,等. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨[J]. 中医杂志,2014,55(4): 292-294,298.
- [40] DENTON A E, ROBERTS E W, FEARON D T. Stromal cells in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol,2018,1060: 99-114.
- [41] SU J P, LIU H F, ZHANG H L, et al. Effects of different degrees of depression on inflammatory response and immune function in patients with ovarian cancer[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2018,32(5): 1225-1230.
- [42] CHENG Y, TANG X Y, LI Y X, et al. Depression-induced neuropeptide y secretion promotes prostate cancer growth by recruiting myeloid cells[J]. Clin Cancer Res,2019,25(8): 2621-2632.
- [43] CUI S, LIN H, CUI Y, et al. Depression promotes lung carcinoma progression by regulating the tumor microenvironment in tumor-bearing models of C57BL/6J mice [J]. Neurosci Lett, 2021, 754: 135851.
- [44] 赵凤娟,王琪,赵新华,等. 抑郁介导肿瘤免疫微环境诱导肝癌不良预后研究[J]. 中国肿瘤,2021,30(3): 234-240.
- [45] 吴友伟,李静,史丽萍,等. 健脾养肝方对大鼠肝癌模型肝功能及微环境的影响[J]. 四川中医,2019,37(8): 52-55.
- [46] 张淑彩. 健脾益气法治疗肝癌的组方用药规律研究及其对肿瘤微环境的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [47] 卢琳. 健脾理气中药对大鼠肝癌微环境 Treg 细胞的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学,2010.
- [48] 黄柄山. 从应激综合征与“基本证候”的联系探讨中西医结合之途径[J]. 中医药信息,2004(4): 1-2,71.
- [49] 王浩,王少贤. 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及逍遥散干预机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(24): 193-200.
- [50] COLEGIO O R, CHU N Q, SZABO A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. Nature,2014,513(7519): 559-563.
- [51] GAO A Q, LIU X, LIN W L, et al. Tumor-derived ILT4 induces T cell senescence and suppresses tumor immunity[J]. J Immunother Cancer,2021,9(3): 1536.
- [52] LI X, WENES M, ROMERO P, et al. Navigating metabolic pathways to enhance antitumor immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol,2019,16(7): 425-441.

Abstract: With the aggravation of aging society, the incidence of vascular cognitive impairment and dementia is increasing day by day. It is of great social significance to explore and research effective intervention prescriptions that can prevent its progress. The theory of blood stasis in traditional Chinese medicine has a rich and clear discussion on the symptoms of cognitive decline such as forgetfulness and mental abnormality. Tongqiao Huoxue Decoction (通窍活血汤) was made by WANG Qingren in the Qing Dynasty (1644 - 1912). It has the effect of promoting blood circulation and removing blood stasis, promoting body circulation and activating orifices and collaterals. The original book contains 13 items for the treatment of diseases, mainly targeting at the head, orifices and other places caused by blood stasis. Tongqiao Huoxue Decoction is widely used in contemporary clinical practice because of its exact clinical effect and exquisite formulation. Clinical and basic studies have shown that Tongqiao Huoxue Decoction can treat vascular cognitive impairment and dementia by regulating inflammation, autophagy, apoptosis, oxidative stress and other pathways to ameliorate neurodegeneration caused by amyloid beta deposition and Tau protein hyperphosphorylation. This paper reviewed the clinical application and basic research progress of Tongqiao Huoxue Decoction and its addition and reduction prescription in the treatment of vascular cognitive impairment and dementia in recent years by reviewing the literature, so as to provide support for more extensive research.

Keywords: Tongqiao Huoxue Decoction (通窍活血汤); vascular cognitive impairment and dementia; clinical application; basic research; review

通窍活血汤是治疗头脑官窍部位瘀血证的经典方,出自清代王清任著作《医林改错》。本方是作者依据“灵机记性,不在心在脑”理论而创立,其组成为赤芍、川芎、桃仁、红花、老葱、鲜姜、麝香,具有活血化瘀、通窍活络之功效。《医林改错》原文所载主治症目为:头发脱落、糟鼻子、耳聋日久、白癜风、紫癜风、紫印脸、青记脸如墨、出气臭、牙疳、妇女干劳、男子劳病、小儿疳证等。有研究表明瘀血是血管性认知障碍和痴呆发病过程中关键病理因素,在发病初期,急则治其标,需针对瘀血标实重点治疗。当代临床和基础研究中有大量关于通窍活血汤治疗血管性认知障碍和痴呆的报道。本文通过查阅整理近年来关于通窍活血汤及其加减化裁方治疗血管性认知障碍和痴呆的研究进展,为其更广泛及深入的研究提供科学的参考依据。

1 瘀血理论及血管性认知障碍和痴呆

1.1 中医瘀血理论与神志异常 中医经典中没有“血管性认知障碍和痴呆”的病名,可以将本病归为属于中医“痴呆”“健忘”等范畴。

早在《灵枢·营卫生会》中就指出:“血者,神气也。”说明血是神气,病理情况下瘀血产生则会影响神气功能。《素问·四时刺逆从论篇》记载:“血气上逆,令人善忘。”进一步明确论述了血气异常引起的善忘。在此基础上,医圣张仲景以“其人如狂”“发狂”“喜忘”等描述精神神志异常症状,进一步明确论述了精神相关异常与瘀血的紧密关系,并且明确记载了相关的辨证论治,如“蓄血证”的“如狂”应用“桃核承气汤”,“血证”的“喜忘、如狂、发狂”应用“抵挡汤”,为后世医家奠定了理论基础。后世唐容川在《血证论》中曰:“血在上喜忘是也。”明确指出了喜忘和瘀血的关系。从此可以看出,中医认为瘀血是健忘重要的病理因素和病因。王清任在继承和发展前人理论的基础上,创新了活血化瘀的理论。他认为“气”和“血”是生命重要的物质,主张“治病之要诀,在于如何调理气血”,在治疗疾病时,主张“补气活血”和“逐瘀活血”,提升了中医的活血化瘀理论的高度。通窍活血汤正是基于上述理论创立,方中麝香味辛性温,功专开窍通闭,为君药,赤芍、川芎行气活血为臣药,桃仁、红花活血通络共为臣药,葱、姜通阳、大枣缓和,为佐使。临床报道显示,通窍活血汤在治疗血管性认知障碍和痴呆的临

床和基础研究中十分广泛。本文通过对现有临床及基础研究进行归纳总结,为临床医生及科研人员对其继续发展及深入研究提供思路。

1.2 血管性认知障碍和痴呆 随着人口老龄化的加重,痴呆发病率逐渐升高且发病隐匿,已经是一项严重的世界性公共卫生难题^[2],由脑血管病危险因素所致占其42.0%^[3],估计到2050年将影响全球1.5亿人^[4],是除阿尔茨海默病外最常见的痴呆类型,造成严重的社会负担与医疗负担,维持血管健康和保护大脑功能可以减轻痴呆对公共卫生的影响^[5-11]。糖尿病、血管性疾病、高血压病、中风、高龄等各种原因导致的血管性认知障碍和痴呆的发病率逐渐升高,严重影响患者的生活质量^[12-16]。

脑卒中后认知障碍和痴呆(PSCID)^[17]是世界范围内脑卒中中主要并发症和致死因素,PSCID是缺血性中风、脑出血或蛛网膜下出血后局部脑组织缺血而引起脑细胞坏死,从而引起患者认知功能障碍的一种脑血管病。虽然具有致残性,但与AD等神经系统退行性疾病相比,具有可防、可治的特点^[18-19]。目前的证据表明^[20],25%~30%的缺血性卒中幸存者会发展为即刻或迟发性血管认知障碍(VCI)或血管痴呆(VaD)。研究发现VCID是2型糖尿病(T2MD)的重要并发症,可以出现在任何阶段的糖尿病^[21],研究其致病机制和危险因素有助于预防认知障碍的发生^[22]。研究表明其发病可能与高血糖、胰岛素抵抗和胰岛素信号改变、神经炎症、脑微血管损伤、脑淀粉样蛋白和tau蛋白的积聚、T2DM持续时间、微血管并发症、脑血管细胞表现出一系列影响其生存和修复特性的细胞反应等原因相关^[23-25]。高血压是认知能力下降、血管性认知障碍和阿尔茨海默病的重要危险因素,使患痴呆的风险增加一倍^[26-28]。

2 临床应用

血管性认知障碍和痴呆影响着患者的记忆力、执行力,降低患者生活能力,严重者会有人格障碍表现^[29]。临床研究表明通窍活血可以改善血管性认知障碍和痴呆患者的临床表现。

张学丽^[30]研究结果显示通窍活血汤联合尼麦角林在改善老年性痴呆躯体疼痛、生活质量评分、语言能力、记忆力、定向力、计算力和注意力评分、降低血清IL-1 β 、hs-CRP和IL-6的表达水平。朱云鹤等^[31]研究已表明通窍活血汤可以改善瘀

血内阻型血管性认知障碍患者的血管性痴呆中医辨证量表(SDSVD)、简易精神量表(MMSE)、日常生活力量表(ADL)评分,并改善局部血流灌注、降低同型半胱氨酸水平。王玉丽^[32]研究结果表明茵陈蒿汤联合通窍活血汤可以有效改善血管性痴呆患者中医证候总分、HDL-C水平、MMSE和ADL评分、调节血清TC、TG、CHOL水平,并可以改善茵陈蒿汤口干、嗜睡、乏力、食欲下降、便秘等不良反应。郑素玉等^[33]运用通窍活血汤加减联合重复经颅磁刺激、尼莫地平片可以有效改善血管性痴呆患者MoCA评分、临床疗效、中医证候积分及同型半胱氨酸水平。

鄢海良等^[34]基于网络药理学发现通窍活血汤对脑梗死后血管性痴呆具有抗炎、抗氧化、钙通道的调节、血脑屏障保护、调节脑血流、稳定斑块、促进血管再生、抑制或促进神经递质释放、促进神经元再生等机制发挥脑保护作用。姚慧芳等^[35]研究发现通窍活血汤治疗卒中后认知障碍的机制,可能与HIF-1信号通路、VEGF信号通路、TNF信号通路、NF- κ B信号通路、补体和凝血级联等通路相关,聚焦于多分子、多通道、多靶点有望成为研究的新方向。在改善患者临床表现方面,刘民胜等^[36]研究显示在常规卒中基础预防治疗上,通窍活血汤联合丁苯酞胶囊可以改善卒中后血管性认知障碍患者的认知功能、提高其生活质量。吴勤辉^[37]研究显示在常规治疗基础上采用开心散合通窍活血汤可以提高肾精亏虚、痰瘀阻络型血管性痴呆患者的认知能力、行为能力和记忆能力,提高患者的日常行为能力。朱丽等^[38]研究显示奥拉西坦联合通窍活血汤加减可以有效改善脑梗死后血管性痴呆患者临床疗效、总有效率、主症量化积分、次症量化积分、ADL、MMSE、炎症因子和血脂等。牛玉莲等^[39]研究发现通窍活血汤可以改善患者卒中后认知障碍患者脑血流动力学参数、MoCA、维多利亚版 Stroop 测验(VST)、Rivermead行为记忆测验(RBMT)、改良 Barthel 指数(MBI)评分、脑电图异常等指标,促进患者认知行为能力恢复。在调节患者血清学及血流学方面,李俊等^[40]研究显示,通窍活血汤加减联合“回阳九针”可以提高卒中后认知障碍患者认知功能和日常生活能力,降低患者血清IL-6、TNF- α 、CRP、MDA和Ox-LDL水平,升高SOD水平,改善患者血液高黏滞状态,减轻脑损伤程度,促进神经功能的修复,促进认知功能的恢复。赵桂荣等^[41]研究表明通窍活血汤联合康复训练治疗可以降低老年卒中后血管性痴呆(瘀血内阻证)血管内皮活性物质的表达、可改善脑循环动力学,增加脑血流灌注,改善痴呆症状,提高认知功能。

3 基础研究

3.1 改善行为学表现 痴呆症^[42]是任何形式的认知能力下降,严格说不是一种特定的疾病,而是一种综合征,其认知功能、神经精神和运动功能的下降严重干扰独立的日常功能。大量临床研究^[30,32-33]表明通窍活血汤可以改善患者行为学表现,可以改善患者症状积分、中医症状积分、生活质量评分、语言能力、记忆力、定向力、计算力和注意力评分,改善患者MMSE、MoCA、ADL等量表评分。刘江华等^[1]研究表明加减通窍活血汤可以降低血管性痴呆大鼠平均逃避潜伏期、提高平均跨越平台次数,改善其认知功能。

3.2 调节自噬 自噬是维持细胞和机体稳态的核心分子途径,大量研究证实损害自噬反应的药理学和遗传干预或自噬相

关过程的突变会促进或加重疾病、导致严重的人体病理改变^[43]。LC3-II是自噬体的标准标记物,由细胞质LC3-I偶联到新生自噬体表面的磷脂酰乙醇胺(PE)而产生。评价细胞内自噬体数量的标准方法是LC3阳性点的定量^[44]。Beclin 1^[45]是首个被鉴定为新型Bel-2相互作用蛋白的哺乳动物自噬蛋白,其功能依赖于自噬过程中与自噬相关基因(Atgs)和蛋白质的相互作用。Beclin 1介导的作用受多种条件和因素的控制。研究Beclin 1作为自噬功能障碍相关疾病的候选基因之一,其研究在人类疾病(如癌症、神经退行性疾病和传染病)中有重要意义^[46]。自噬是血管性痴呆的关键因素,自噬是内皮细胞和神经元细胞损伤的前提因素。失调的自噬通路导致神经元丧失,最终海马萎缩、可塑性降低^[47]。研究表明调节自噬是有效干预血管性认知障碍的有效手段^[48]。

吴玉芬等^[49]应用通窍活血汤研究血管性痴呆大鼠,发现应用通窍活血汤可以减少血管性痴呆大鼠自噬蛋白LC3及Beclin 1的表达,提高其学习记忆能力,推测通窍活血汤可能通过抑制自噬治疗血管性痴呆并改善记忆。但其具体有效成分和影响自噬的途径需进一步研究,值得下一步继续探索。

3.3 改善神经功能 血管性认知障碍(VCI)主要病理变化与神经退行性病共存^[50-51]。突触可塑性是认知功能的神经生物学基础,增强突触相关蛋白的表达可以改善VCI的认知障碍^[52]。

韦冰心等^[53]研究表明,通窍活血汤能降低神经元的丢失率,改善神经的可塑性和突触重建,提高模型大鼠的学习能力和记忆力。提示通窍活血汤可能是通过保护认知行为可能与维持海马正常的突触可塑性达到治疗血管性痴呆作用。谷氨酸(Glu)的兴奋性毒性和其在突触间隙的集聚是诱导星形胶质细胞凋亡、引起神经功能障碍的重要机制之一^[54-56]。GLT-1负责清除突触间隙内的90% Glu。研究显示脑缺血损伤数小时后,GFAP表达明显增加,星形胶质细胞被激活,细胞肥大、突起增大变长^[57]。张立娟等^[58]研究表明醇提通窍活血汤可以降低脑缺血再灌注损伤(CIRI)大鼠神经功能缺损评分(mNSS),改善大脑皮质及海马神经细胞形态结构、降低其损伤程度,降低缺血脑组织中谷氨酸Glu含量,显著增加缺血脑组织中GLT-1与GFAP共表达,增加大鼠脑组织GFAP、GLT-1、GS蛋白表达。

BDNF是一类分泌性蛋白,与神经系统可塑性及突触活动密切相关^[59]。海马区BDNF的表达显著影响突触重塑的调节和认知功能^[60]。Syn I是一种调节神经递质释放、突触可塑性的神经突触内的突触囊泡蛋白^[61]。孙新亭等^[62]研究表明通窍活血汤可以提高脑外伤大鼠认知功能障碍大鼠海马区BDNF的表达水平、降低海马区Syn I表达水平。初步证实通窍活血汤可能是通过改善海马区神经可塑性,促进突触分化,并增强突触功能,改善脑外伤大鼠的认知功能。cAMP-PKA是保护神经元功能、改善学习、记忆并促进认知功能恢复的信号通路^[63]。吴玉芬等^[64]研究表明通窍活血汤可提高血管性痴呆大鼠血清中cAMP、PKA蛋白的表达水平,改善血管性痴呆大鼠的学习记忆功能,推测通窍活血汤可能通过激活cAMP-PKA信号通路修复神经元损伤。此外还有研究^[65]表明通窍活血汤含药脑脊液可以提高氧糖剥夺/复糖复氧(OGD/R)损伤小鼠海马神经元(HT22)细胞活性,减少HT22细胞脱落,降低

HT22 细胞中 Bax/Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白表达量, 认为与 ASK1/MKK4/JNK 信号通路介导的细胞凋亡相关。

3.4 改善血管内皮功能 脑灌注降低引起的缺氧会导致神经元死亡, 从而引发认知障碍, 而 VEGF 信号传导具有神经保护作用^[66]。ET 是血管内皮的活性物质, 能使血管收缩、促进血管平滑肌增生^[67]。刘江华等^[1]研究表明, 加减通窍活血汤可以促进血管性痴呆大鼠海马神经细胞的修复、降低血清 ET-1 的释放、上调血管新生因子(如 VEGF)的表达、增加海马椎体细胞密度、减少海马凋亡细胞数量, 大鼠平均逃避潜伏期降低、平均跨越平台次数提高, 表明 VD 大鼠的认知功能得到了改善。推测其机制可能是通过抑制血管因子 ET-1、促进 VEGF 的生成而发挥作用。该实验研究尚停留在血清蛋白浓度水平的检测, 需要进一步从蛋白、基因等水平进行探索。

3.5 血液流变学 动脉硬化可以增加轻度认知障碍风险^[68]。轻度认知障碍患者血液流变学指标明显异常, 并伴有高脂血症^[69]。葛朝亮等^[70]研究表明, 通窍活血汤能显著降低模型大鼠的红细胞变形指数、红细胞聚集指数、全血黏度及血浆黏度, 减少血管性痴呆大鼠逃避潜伏期和找到并爬上平台的总路程; 显示通窍活血汤提高了模型大鼠的学习能力。证明通窍活血汤通过改善血液流变学改善血管性痴呆大鼠学习和记忆能力。

3.6 调节神经递质 乙酰胆碱(ACh)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)等神经递质参与学习记忆、调节注意、认知等过程。何诚等^[71]研究表明通窍活血汤可以升高患者血清神经递质(ACh、DA、NE、5-HT)水平、改善卒中后认知障碍患者 MMSE、总体认知功能、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和 Barthel 指数, 表明患者神经功能缺损程度和日常生活能力得到改善。王鑫铭等^[72]研究显示, 通窍活血汤能显著减少 VD 大鼠逃避潜伏期(EL)和平台所在象限游动的距离, 提高海马组织中 ChAT 的含量、降低 AchE 的含量。

3.7 氧化应激与炎症 认知功能障碍^[73-74]与机体慢性低度、持续性炎症应激有关。炎症刺激产生的 ROS 会导致认知功能受损。机体内自由基所致强氧化作用可提高过氧化脂质(LPO)水平, 造成神经元变性坏死, 造成认知功能下降。清除氧自由基及其产物, 有助于改善认知障碍。沈文红^[75]研究表明通窍活血汤可以改善患者记忆力、语言能力、计算力和注意力、定向力; 可以降低超氧化物歧化酶(SOD)、LPO 表达水平。

3.8 脑肠肽 Obestatin 是脑肠肽之一, 可以调节胃肠功能和神经功能^[76]。Obestatin 的研究侧重于胃肠道相关疾病, 较少用于研究颅脑损伤致认知功能障碍中。FGF23 是内分泌调节蛋白, FGF23 水平的改变与人类的神经认知能力下降, 临床痴呆, 记忆力减退和执行功能差有关^[77]。

鲍彩云等^[78]研究表明通窍活血汤可以显著提高颅脑损伤所致的认知功能障碍, 降低血清 Obestatin、FGF23 表达水平。推测可能是患者的认知功能和神经功能得到改善, 促进 Obestatin、FGF23 的表达水平降低, 但是关于通窍活血汤降低认知功能障碍患者 Obestatin 和 FGF23 的表达水平的具体机制还需要进一步研究。

4 讨论

通窍活血汤是临床经典方, 在临床中应用广泛, 在治疗认知障碍相关疾病中有可靠的临床及基础研究证据。其组成为:

赤芍、川芎、桃仁、红枣、红花、老葱、鲜姜、麝香, 具有活血化瘀、通窍活络之功效。方中赤芍、川芎行血活血, 桃仁、红花活血通络, 葱、姜通阳, 麝香开窍, 黄酒通络, 佐以大枣缓和芳香辛窜药物之性。其中麝香味辛性温, 功专开窍通闭, 解毒活血。红花^[79-80]具有活血通经、祛瘀止痛之功效, 现代药理研究表明红花可以改善患者血液流变性异常、扩张血管, 从而改善微循环障碍; 且可以增强小鼠的免疫功能, 具有抗衰老、保护神经元、防治神经性疾病作用。赤芍具有清热凉血、散瘀止痛之功效, 现代药理研究表明, 赤芍^[81]的有效成分具有保护神经细胞、改善脑缺血及脑缺血再灌注、延缓衰老、改善记忆能力、稳定微循环、降低炎症因子、减轻炎症反应的作用。川芎具有活血祛瘀、祛风止痛之功效, 现代药理研究表明, 川芎^[82]的活性成分具有抗神经炎症、抗氧化应激、神经细胞保护、调控自噬的作用。麝香是芳香开窍的代表性药物, 现代药理研究表明^[83]麝香通过调控血脑屏障通透性、抑制炎症反应、抗氧化应激损伤、抗细胞凋亡以及调节中枢神经递质等发挥保护中枢神经系统的作用。桃仁具有润肠通便、活血化瘀、止咳平喘之功效, 现代药理研究表明, 桃仁^[84]有明显的神经保护、抗炎作用。可以看出通窍活血汤对认知相关疾病的病理变化的作用具有较强的针对性。

基于临床及基础研究报道, 通过通窍活血汤是治疗血管性认知障碍和痴呆的有效方剂, 可以通过调节疾病各个病理环节来改善患者病情及延缓病情进展。但是从临床报道上看, 通窍活血汤的应用多数采用加减化裁方剂, 虽然取得了较好的疗效, 但给精准的研究带来了一定的干扰因素。在基础研究方面, 由于研究对象的可控性优势, 往往多采用通窍活血汤原方, 为临床应用提供了可靠的基础, 但需要在临床应用中更大规模的临床验证。此外, 通窍活血汤治疗改善血管性认知障碍和痴呆的具体分子机制, 需要继续深入的高水平基础研究。

血管性认知障碍和痴呆病因复杂, 涉及衰老、心脑血管疾病、高血压病、糖尿病等, 但当前尚未深入研究通窍活血汤在高血压病、糖尿病等相关血管性认知障碍和痴呆疾病中的具体作用机制。

参考文献

- [1] 刘江华, 李胤, 姜磊, 等. 加减通窍活血汤对血管性痴呆大鼠认知功能及 ET-1、VEGF 血管新生因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 857-860.
- [2] 王飞, 纪勇. 痴呆诊断中 PET 临床合理化应用中国专家共识(2021版)[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(11): 918-926.
- [3] 宋颖, 孙冬, 章军建. 《2019年中国血管性认知障碍诊治指南》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(6): 655-657, 661.
- [4] ZHANG J, SUN P, ZHOU C, et al. Regulatory microRNAs and vascular cognitive impairment and dementia[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(12): 1207-1218.
- [5] IADECOLA C, DUERING M, HACHINSKI V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: jacc scientific expert panel[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(25): 3326-3344.
- [6] JIA J P, WANG F, WEI C B, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1): 1-9.
- [7] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会. 《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737-2744.

- [8] 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.
- [9] GORELICK P B,NYENHUIS D. Understanding and treating vascular cognitive impairment[J]. *Continuum: lifelong learning in neurology*, 2013,19(2 Dementia):425-437.
- [10] GORELICK P B,SCUTERI A,BLACK S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia; a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. *Stroke*, 2011,42(9):2672-2713.
- [11] STEPHAN B C M,HARRISON S L,KEAGE H A D, et al. Cardiovascular disease, the nitric oxide pathway and risk of cognitive impairment and dementia[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017,19(9):87.
- [12] FILLIT H,NASH D T,RUNDEK T, et al. Cardiovascular risk factors and dementia[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2008,6(2):100-118.
- [13] UNGVARI Z,TOTH P,TARANTINI S, et al. Hypertension - induced cognitive impairment; from pathophysiology to public health[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021,17(10):639-654.
- [14] ZHOU Y,FANG R,LIU L H, et al. Clinical characteristics for the relationship between Type - 2 diabetes mellitus and cognitive impairment; a cross - sectional study[J]. *Aging and Disease*,2015,6(4):236-244.
- [15] SERGEEV D V,DOMASHENKO M A,PIRADOV M A. Poststroke cognitive impairment and dementia[J]. *Medical Council*, 2016(8):34-37.
- [16] CAMBRONERO F,JEFFERSON A L. Hemodynamics in Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment and Dementia[M]. Oxford:Oxford University Press,2020.
- [17] ROST N S,BRODTMANN A,PASE M P, et al. Post - stroke cognitive impairment and dementia[J]. *Circ Res*, 2022,130(8):1252-1271.
- [18] 王俊. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志,2020,15(2):158-166.
- [19] 高静,白艳杰,冯晓东.《欧洲卒中组织与欧洲神经病学学会卒中后认知障碍的联合指南》解读[J]. 华西医学,2022,37(5):641-645.
- [20] KALARIA R N,AKINYEMI R,IHARA M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1862(5):915-925.
- [21] BIESSELS G J,DESPA F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018,14(10):591-604.
- [22] LYU F,WU D,WEI C, et al. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: An overview[J]. *Life Sci*, 2020,254:117771.
- [23] EHTEWISH H,ARREDOUANI A,EL - AGNAF O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus - associated cognitive decline[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(11):6144.
- [24] BELLIA C,LOMBARDO M,MELONI M, et al. Diabetes and cognitive decline[J]. *Adv Clin Chem*, 2022,108:37-71.
- [25] EDGERTON - FULTON M,ERGUL A. Vascular contributions to cognitive impairment/dementia in diabetes: role of endothelial cells and pericytes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022,323(4):1177-1189.
- [26] HACHINSKI V,EINHUPL K,GANTEN D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto[J]. *Alzheimer's and Dementia*,2019,15(7):961-984.
- [27] SANTISTEBAN MM,IADECOLA C,CARNEVALE D. Hypertension, neurovascular dysfunction, and cognitive impairment[J]. *Hypertension*, 2023,80(1):22-34.
- [28] FRIBERG L,ROSENQVIST M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation[J]. *European Heart Journal*, 2018,39(6):453-460.
- [29] 罗本燕,刘萍,刘晓燕. 血管性认知障碍[J]. 中华神经科杂志,2021,54(3):267-271.
- [30] 张学丽. 通窍活血汤联合尼麦角林治疗老年性痴呆临床观察[J]. 实用中医药杂志,2022,38(12):2100-2102.
- [31] 朱云鹤,吴云虎,方向. 通窍活血汤治疗瘀血内阻型血管性认知障碍的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(2):139-143.
- [32] 王玉丽. 通窍活血汤联合茴拉西坦治疗血管性痴呆临床观察[J]. 实用中医药杂志,2022,38(7):1150-1152.
- [33] 郑素玉,李艺敏,曾凯军,等. 通窍活血汤加减联合重复经颅磁刺激对血管性痴呆患者认知水平及 Hcy 的影响[J]. 中外医学研究,2022,20(6):44-47.
- [34] 鄢海良,赵阳,方兴,等. 基于网络药理学研究通窍活血汤治疗脑梗死后血管性痴呆的作用机制[J]. 中成药,2021,43(1):255-263.
- [35] 姚慧芳,王璐,蔚懿,等. 通窍活血汤防治卒中后认知障碍作用机制研究进展[J]. 中医学报,2023,38(2):312-321.
- [36] 刘民胜,余伟雄,朱宝庆. 联合运用通窍活血汤与丁苯酞胶囊治疗卒中后血管性认知障碍的可行性研究[J]. 中外医学研究,2020,18(4):35-36.
- [37] 吴勤烽. 从毒损脑络论治血管性痴呆 50 例临床疗效分析[J]. 新中医,2021,53(2):32-35.
- [38] 朱丽,韩添龙,季进锋. 通窍活血汤联合督脉经穴针刺治疗脑梗死后血管性痴呆疗效观察[J]. 四川中医,2022,40(11):157-160.
- [39] 牛玉莲,吴海威,支颖川. 通窍活血汤联合 rTMS 对卒中后认知障碍患者脑血流参数的影响[J]. 吉林中医药,2022,42(5):554-557.
- [40] 李俊,胡小军,王青,等. 通窍活血汤加减联合“回阳九针”治疗卒中后认知障碍的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(4):75-80.
- [41] 赵桂荣,于存娟,张义松,等. 通窍活血汤联合康复训练治疗老年脑卒中后血管性痴呆(瘀血内阻证)疗效及对患者血管内皮活性物质的影响[J]. 四川中医,2021,39(3):145-148.
- [42] GALE S A,ACAR D,DAFFNER K R. Dementia[J]. *Am J Med*, 2018,131(10):1161-1169.
- [43] KLIONSKY D J,PETRONI G,AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. *The EMBO Journal*, 2021,40(19):108863.
- [44] RUNWAL G,STAMATAKOU E,SIDDIQI F H, et al. LC3 - positive structures are prominent in autophagy - deficient cells[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):1-14.
- [45] XU H D,QIN Z H. Beclin 1, Bcl - 2 and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1206:109-126.
- [46] KAUR S,CHANGOTRA H. The beclin 1 interactome: Modification and roles in the pathology of autophagy - related disorders[J]. *Biochimie*,2020,175:34-49.
- [47] WANG X X,ZHANG B,XIA R, et al. Inflammation, apoptosis and

- autophagy as critical players in Vascular Cognitive Impairment and Dementia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020,24(18):9601-9614.
- [48] XU L, QU C, QU C, et al. Improvement of autophagy dysfunction as a potential mechanism for environmental enrichment to protect blood-brain barrier in rats with vascular cognitive impairment[J]. *Neuroscience Letters*, 2020, 739(9):135437.
- [49] 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.
- [50] RUNDEK T, TOLEA M, ARIKO T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI)[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1):68-88.
- [51] GRAFF-RADFORD J. Vascular Cognitive Impairment[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(1):147-164.
- [52] DONG J, ZHAO J, LIN Y, et al. Exercise improves recognition memory and synaptic plasticity in the prefrontal cortex for rats modelling Vascular Cognitive Impairment and Dementia[J]. *Neurological Research*, 2017, 40(1):68-77.
- [53] 韦冰心, 卢昌均, 刘国成, 等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马突触可塑性影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(7):28-31.
- [54] WANG J, ZHUANG L, DING Y, et al. A RNA-seq approach for exploring the protective effect of Ginkgolide B on Glutamate-induced astrocytes injury[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 270(2):113807.
- [55] DING S, WANG X, ZHUGE W, et al. Dopamine induces glutamate accumulation in astrocytes to disrupt neuronal function leading to pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy[J]. *Neuroscience*, 2017, 365:94-113.
- [56] 桂莉, 段炜, 田洪, 等. 小鼠脑缺血/再灌注诱导的纹状体区谷氨酸释放特点的研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(9):1056-1058.
- [57] SIBSON N R, LOWE J P, BLAMIRE A M, et al. Acute astrocyte activation in brain detected by MRI: new insights into T(1) hypointensity[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2008, 28(3):621-632.
- [58] 张立娟, 张蕾, 姜原, 等. 通窍活血汤通过调节星形胶质细胞Glu-Gln循环降低Glu兴奋性毒性改善CIRI大鼠的神经功能[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22):31-40.
- [59] NINAN I P E. Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76:684-695.
- [60] VAYNMAN S, YING Z, FERNANDO GOMEZ-PINILLA. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2015, 20(10):2580-2590.
- [61] XIA Y, ZHANG G X, HAN C, et al. Microglia as modulators of exosomal alpha-synuclein transmission[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):174.
- [62] 孙新亭, 迟茜茜, 孙晓静. 通窍活血汤对脑外伤大鼠认知功能障碍的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(12):1379-1384.
- [63] JIN S X, LIU L, LI S, et al. Aβ oligomers from human brain impair mossy fiber LTP in CA3 of hippocampus, but activating cAMP-PKA and cGMP-PKG prevents this[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 172:105816.
- [64] 吴玉芬, 卢昌均, 顿玲露, 等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠cAMP和PKA表达的调控作用[J]. *康复学报*, 2016, 26(3):40-42, 49.
- [65] 袁美玲, 张云, 汪光云, 等. 通窍活血汤含药脑脊液调控ASK1/MKK4/JNK信号通路对OGD/R损伤HT22细胞的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19):5274-5283.
- [66] KOESTER-HEGMANN C, BENGOTXEA H, KOSENKOV D, et al. High-altitude cognitive impairment is prevented by enriched environment including exercise via VEGF signaling[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, 12:532.
- [67] FEDOROVICH S V, TATSIANA G D, WASEEM T V, et al. Synaptic receptors for low pH in extracellular space: metabotropic receptors are an underestimated factor in stroke[J]. *Neural Regeneration Research*, 2020, 15(11):2033-2034.
- [68] ROUCH L, CESTAC P, SALLERIN B, et al. Pulse wave velocity is associated with greater risk of dementia in mild cognitive impairment patients[J]. *Hypertension*, 2018, 72(5):1109-1116.
- [69] 查显友, 周燕, 王莲娥. 轻度认知障碍和阿尔茨海默病患者血脂及血液流变学指标的变化[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(11):2712-2714.
- [70] 葛朝亮, 王鑫铭, 余剑萍, 等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠血液流变学的影响[J]. *中成药*, 2015, 37(8):1641-1646.
- [71] 何诚, 周婷, 万文俊. 通窍活血汤联合针刺治疗卒中后认知障碍疗效及对患者神经递质、神经功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8):112-117.
- [72] 王鑫铭, 葛朝亮, 黄赵刚, 等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠海马组织乙酰胆碱酯酶和胆碱乙酰转移酶含量的影响[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(2):204-207.
- [73] 曹雨露, 冯靖, 徐舒畅, 等. 通窍活血汤与电针联合治疗轻中度颅脑损伤合并认知障碍的临床疗效[J]. *四川中医*, 2022, 40(11):161-165.
- [74] TAN B L, NORHAIZAN M E. Effect of high-fat diets on oxidative stress, cellular inflammatory response and cognitive function[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2579.
- [75] 沈文红. 通窍活血汤联合益智四项头针对老年痴呆患者认知功能及SOD、LPO的影响[J]. *陕西中医*, 2017, 38(9):1243-1245.
- [76] VILLARREAL D, PRADHAN G, ZHOU Y, et al. Diverse and complementary effects of ghrelin and obestatin[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4):517.
- [77] ACQUAVIVA J, ABDELHADY H G, RAZZAQUE M S. Phosphate dysregulation and neurocognitive sequelae[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1362:151-160.
- [78] 鲍彩云, 曹雨露, 冯靖, 等. 通窍活血汤结合针刺对颅脑损伤致认知功能障碍患者的疗效及血清Obestatin、FGF23表达的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(24):2591-2595.
- [79] 张业昊, 丛伟红, 刘建勋. 西红花苷的药理作用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(2):124-127.
- [80] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(11):6608-6611.
- [81] 吴玲芳, 王子墨, 赫柯芊, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18):198-206.
- [82] 邹秘, 徐世军, 代渊. 川芎活性成分改善神经退行性疾病药理研究进展[J]. *环球中医药*, 2022, 15(8):1497-1502.
- [83] 周文杰, 李宁, 谢兴文, 等. 天然麝香的化学成分及药理研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(1):185-188.
- [84] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1):234-241.