

浅议从热毒论治血管性痴呆

刘姝伶¹, 程发峰¹, 李磊^{1,2}, 孟庆鸿¹, 倪文超¹, 张晓乐¹, 王庆国¹, 王雪茜^{1*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院, 北京 100029)

摘要:因生活方式改变,物质水平提高,高脂血症、高血压等诱发血管性痴呆发病的危险因素逐年增加,痰瘀蕴积、日久化生热毒成为现代血管性痴呆发病的一大核心病机。本文从病因病机、病理机制、临床应用和现代研究等多方面阐述血管性痴呆与热毒的关系,并认为在血管性痴呆的波动期和下滑期,适时使用清热解毒法,分泄浊毒,对于延缓痴呆的进展,控制临床症状有重要意义。

关键词:血管性痴呆;热毒;清热解毒法;理论探讨;临床应用

中图分类号: **文献标识码:**A **DOI:** 10.19656/j.cnki.1002-2406.XXXXXX01

引用格式

刘姝伶,程发峰,李磊,等.浅议从热毒论治血管性痴呆[J].中医药信息,XXXX,XX(X):1-6.

LIU S L, CHENG F F, LI L, et al. Treating vascular dementia from heat-toxin[J]. Information on TCM, XXXX, XX(X):1-6.

Treating Vascular Dementia from Heat - Toxin

LIU Shuling¹, CHENG Fafeng¹, LI Lei^{1,2}, MENG Qinghong¹, NI Wenhao¹, ZHANG Xiaole¹,
WANG Qingguo¹, WANG Xueqian^{1*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. China - Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: Due to the change of life style and the improvement of living conditions, the risk factors of vascular dementia (VD), such as hyperlipidemia and hypertension, are increasing year by year. The long-term accumulation of dampness and stasis generating heat-toxin has become the key pathogenesis of VD. This study expounded the relationship between VD and heat-toxin from the aspects of etiology, pathogenesis, pathological mechanism, clinical application and modern researches, it put forward the viewpoint of treating VD from heat-toxin, and believed that it was of great significance to use the method of clearing away heat and toxin at the right time for the progress of VD and the control of clinical symptoms.

Key words: Vascular dementia; Heat-toxin; Heat-clearing and detoxifying remedy; Theoretical study; Clinical application

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由缺血性卒中、出血性卒中和其他脑血管疾病等导致的临床或亚临床脑血管损伤,继而引起的以大脑认知、记忆功能受损为主要症状的临床综合征^[1-2]。随着现代生活方

式改变和物质水平提高,诱发血管性痴呆的危险因素如高脂血症、高血压、糖尿病、粥样动脉硬化等疾病发病率逐年升高。血管性痴呆可归属“痴呆”“呆病”“善忘”范畴,其病理产物多与痰瘀相关,痰瘀蕴积、日久化生热毒成为现代血管性痴呆发病的一大核心病机。基于对疾病认识的不断深入,医家对血管性痴呆病机的认识也从肾虚、肝郁等逐渐拓宽到热毒致病。在内生热毒论治血管性痴呆这一思想的指导下,现代医家在临床治疗中应用清热解毒法控制痴呆的症状取得良好的疗效,其作用在动物实验中亦得到验证。因此本文

基金项目:国家科技重大专项(民口)项目(2019ZX09301-173);王雪茜青年岐黄学者(90020163320001)

作者简介:刘姝伶(1993-),女,2019级在读博士研究生,主要研究方向:经方配伍规律与作用机制研究。

通讯作者:王雪茜(1979-),女,教授,主任医师,主要研究方向:经方治疗常见病、疑难病的作用机制研究。

就从热毒论治血管性痴呆作一浅议,以期丰富痴呆的治法用药,为临床提供更多的防治思路。

1 从热毒论治 VD 的理论基础

历代中医对痴呆病因病机的认识具有独到见解,此病病位在脑,脑为“诸阳之会”“清灵之府”,不能容邪,诸邪一旦阻滞脑络,易为神志之病。医家很早就认识到诸邪如痰、瘀、火热等在呆病发生、发展中的作用。痴呆与痰浊、瘀血等密切相关,但其发病以火热毒邪为终端。因痰瘀蕴结,胶浊缠绵,痹阻脑络,脑络日久不畅,势必化生热毒;热毒产生以后,又反而影响气血津液运行,可煎液为痰、停血为瘀,进而促进痰瘀浊毒的产生,阻碍脑主神明的功能正常进行,促进痴呆的发生发展。

痰浊是因水液失运产生的病理产物,《素问·经脉别论》中提到:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五精并行”,说明水液代谢与肺、脾、肾三脏密切相关,其中以脾的功能为关键。明代李中梓《医宗必读》言:“脾土虚弱,清者难升,浊者难降,留中滞膈,痰而成痰”。当肺失宣降、脾失统摄、肾失开阖,水液运化失常,津液停滞,聚而成湿成痰。痰浊一旦形成,一方面会影响肺脾肾的生理功能,形成恶性循环;另一方面痰浊在人体内四处流动,随气机升降,内而脏腑经络,外而皮肉筋骨,其性黏滞,若停留某处,久滞不去,浊毒内生,则为病为患。若其上行阻遏脑络,脑窍混杂,神明不清,则发呆病。正如《石室秘录》中记载:“呆病……虽有崇想之实,亦胸膈之中,无非痰气”“痰气最盛,呆气越深”;《丹溪心法》亦言:“健忘精神短少者,亦多有痰者”。说明痰浊阻窍,蒙蔽神机是痴呆发病的重要病机。

《素问·八正神明论》曰:“血气者,人之神也”,《灵枢·营卫生会》曰:“血者,神气也”,《灵枢·平人绝谷》曰:“血脉和利,精神乃居”。神是指人的精神意识思维活动,气血是神产生的物质基础,神的产生有赖于气血的濡养。脑络易滞易瘀,易积成形,若血脉通利条顺,濡养脑窍,则神志聪敏;若气血循行紊乱,甚或停滞成瘀,神机失养,则健忘痴呆。正如许叔微云:“蓄血在上健忘”。早在东汉时期,张仲景就已认识到瘀血是导致健忘的原因,他提到“本有久瘀血,故令喜忘。”《证治准绳》曰:“瘀血在上,令人健忘”,清代名医唐容川在《血证论》中曰:“凡心有瘀血,亦令健忘。”王清任亦提出瘀血阻窍是呆病的致病因素之一。此外,《杂病源流犀烛·中风》中有“中风后善忘”的记载,亦因中风后脑络瘀阻,瘀血留滞,一方面直接损伤脑络,另一方面阻碍气血精津液上行,元神失养,呆病乃发。

血管性痴呆是中医学中风病的继发证,唐代孙思邈提出:“凡中风多由热起”,刘元素大倡“火热致中”的发病论,所谓“热气太盛,郁结壅滞”。“火热致中”这一理论有助于医家对于中风后呆病病机理论研究的深化。医家逐步认识到中风痴呆症亦与火热密切相关。《素问·至真要大论》中提到:“诸热瞀瘵,皆属于火。”说明神昏、惊厥等属于火热致病。热为阳邪,火性炎上,易侵犯人体上部脑窍,扰乱神明,使脑主神明的功能异常,发生记忆力减退、痴呆等症状。现代大家任继学、张伯礼等亦认为血管性痴呆乃内风统领火热毒邪,窜扰脑络,损害脑髓,元神受损,神机不用^[3-4]。可见,火热是血管性痴呆发生的重要病因病机。

痰、瘀、火热与 VD 密切相关,而痰、瘀等邪气不去,蕴久可化生为毒,正如《金匱要略心典》所谓“毒,邪气蕴结不解之谓。”此外,《成方便读》言:“毒者,火邪之盛也。”何秀山认为“火盛者必有毒”,说明毒与热亦有密不可分的关系。动脉粥样硬化、高血压、高血脂等 VD 潜在的危险因素多与痰浊内阻,气血失和有关,这为 VD 的发生提供了一个极为重要的从量变到质变的病理因素,即痰和瘀^[5]。痰、瘀与此病密切相关,其发病皆以化生热毒为终端,是热毒产生的病理基础,正所谓“无邪不有毒,热从毒化,变从毒起,瘀从毒结”。热毒系指因脏腑功能紊乱和气血运行失常,致使机体内的病理产物不能及时排泄,蕴积日久化热,而产生的侵犯脑络的一类致病因素,属内生邪毒的范畴。清代吴谦在《医宗金鉴》提出:“喜忘者,好忘前言往事也……本有久瘀之血,与热上并于心,故令喜忘也。”清代张锡纯亦认为:“痰火充溢,将心与脑相通之窍络,尽皆瘀塞,是以此神明淆乱也。”王永炎院士提出“浊毒损伤脑络”理论,认为 VD 的发病多久病入络,痰瘀火热互相转化,酿生浊毒,败坏脑髓形体,致神明失用。可见,痰瘀终化热毒,痰瘀热毒相互影响,既为致病因素,又是病理产物,相互转化,形成恶性循环,造成本病的加重和进展^[6],是此病进展的关键病机。

2 从热毒论治 VD 的临床证据

2.1 古代临床

古代医家早就已从热毒论治痴呆,古籍中不乏清热解毒类药物治疗呆病的记载,且此类药物在治疗痴呆的古代文献中出现频次位居前列^[7]。牛黄清心丸自古就用于治疗言语不清、恍惚健忘的患者,《太平惠民和剂局方·卷之一·治诸风》载:“牛黄清心圆:治诸风缓纵不随,语言謇涩,心怔健忘,恍惚去来……精神昏愤……喜怒无时,或发狂癫,神情昏乱。”《医林绳墨》也指出“有问事不知首尾,作事忽略而不记者,此因痰迷心

窍也,宜当清痰理气而问对可答,用之牛黄清心丸若痴若愚,健忘而不知事体者,宜以开导其痰,用之芩连二陈汤。”具有清热解毒,豁痰开窍之功的安宫牛黄丸亦可用来治疗热病神昏,中风窍闭等症。《惠直堂经验方》中记载的醒迷至宝丹“治痰迷心窍,呆痴狂癫”,其包含的胆南星、朱砂、天花粉等药物具有清热、泻火、化痰等功效。《重订通俗伤寒论》中提到“若面色板钝,目神滞顿,迷妄少语,喜阴恶阳,饮食起居若无病者,多从屈郁不伸,而为失志痴呆,宜癫狂霹雳散。”此方中亦多用清热解毒和芳香开窍药物,如雄黄、雌黄、牛黄、冰片、栀子等上通脑窍,祛除热象,治疗痴呆。可见,在古籍记载和经验积累的基础上,古代医家早已认识到清热解毒类中药在呆病治疗中的重要性并已将其应用到治疗中。

2.2 现代临床

近年来随着人们对于 VD 发病的病因病机、危险因素的不断了解和深入,清热解毒法在 VD 的治疗中得到重视,成为治疗中、重度痴呆的常用方法,且显示出良好的临床效果。一项涉及 2 868 例血管性痴呆患者的 Meta 分析中显示,临床实验中所观察的 31 个处方中,有 8 个处方基于“清热解毒”立法^[8],说明清热解毒法是治疗 VD 必不可少的方法之一。此外,在一项涉及 6 个研究,539 例老年性痴呆患者的荟萃分析显示,与对照组相比,清热解毒药具有更高的临床改善率,可有效改善患者认知功能,促进患者的学习记忆^[9]。说明现代患病人群中,热毒已成为重要的病因病机之一,在 VD 发展变化中起重要作用,用清热解毒法治疗 VD 效果确切。黄连解毒汤是清热解毒法的代表方剂,其联合其他西药或中药治疗老年痴呆效果显著优于单纯的中药或西药治疗,对患者的认知功能具有更明显的改善效果,且无毒副反应^[10],还有研究证实单纯应用黄连解毒汤治疗脑血管病性痴呆亦能够减轻患者的临床症状,提高患者日常生活能力^[11]。具有清热解毒,开窍醒脑功效的醒脑静注射液治疗血管性痴呆患者有效率达 70%,患者长谷川痴呆量表评分提高,生活能力明显改善^[12]。由黄芩、黄连和栀子等清热解毒类药物组成的安脑片治疗卒中后血管性痴呆亦取得了很好的疗效^[13]。有研究表明,在益肾化浊的基础上联合清热解毒法治疗 VD 的有效率为 87%^[14],应用清开灵注射液联合奥拉西坦治疗 126 例 VD 患者,治疗组总有效率为 92.1%^[15]。可见,临床上无论是单独使用清热解毒法或者在西药和其他中药基础上联合应用清热解毒法治疗痴呆均取得了确切疗效,甚于优于单纯西药治疗。

3 从热毒论治 VD 的现代研究依据

3.1 VD 发病机制研究

现代毒物学认为,凡能与人体器官、组织或细胞发生某些作用,破坏机体正常的生理功能,并能引起机体暂时或永久的病理状态的物质称为“毒物”^[21]。血管性痴呆在急性发作期或波动期,各种血管因素导致大脑缺血、缺氧,引起炎症反应、氧化应激、神经兴奋毒性等反应,导致大量代谢产物如炎症因子、自由基、兴奋性氨基酸、钙离子等释放与聚集,VD 患者血清或脑组织中此类物质的含量升高,证明了内生之毒的存在。这些物质会加重神经元损害和脑缺血状态,对大脑形态和功能产生不利影响,引起认知功能障碍。这些病理产物都可以统称为“毒”,是 VD 重要的发病机制。

3.1.1 炎性物质

缺血缺氧后,大脑发生炎症反应,激活的小胶质细胞和星形胶质细胞等炎性细胞以及血管内皮细胞会释放大量的炎症因子,如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 以及组胺、趋化因子等。当这些炎性物质的堆积超过机体的清除能力,就会加重神经元死亡,破坏血脑屏障,引发皮质萎缩,白质损伤,损害认知功能^[22-24]。临床研究发现血管性痴呆患者在出现痴呆的症状之前,血浆中 $\alpha 1$ 抗糜蛋白酶, C 反应蛋白等炎症蛋白的含量均已明显增加^[25],痴呆发生后,患者脑脊液中 TNF- α 、IL-6 水平显著增高,在 VCI 患者的尸检结果中发现促炎症标记物水平亦有增加^[26-27]。这说明,炎性物质不仅作用于血管性痴呆发生、发展的始终,甚至是引发血管性痴呆的危险因素。

3.1.2 氧自由基

大脑反复缺血缺氧会引起缺血级联损伤,细胞内氧化还原的平衡机制被打破,发生氧化应激反应,产生大量的活性氧自由基,一方面与脂质反应产生大量 MDA,另一方面使 DNA、蛋白质过氧化损伤^[28],最终使大脑皮质、海马神经元细胞凋亡或坏死,引起认知功能障碍。动物实验也表明血管性痴呆模型大鼠脑组织及血清毒性氧自由基的表达水平增高,同期的行为学检测发现大鼠出现明显的学习和记忆功能障碍^[29]。

3.1.3 兴奋性氨基酸

兴奋性氨基酸是神经元突触释放的一种物质,其参与学习、记忆、神经营养等过程。大脑发生缺血后,谷氨酸被大量释放,过多的谷氨酸会激活 NMDA 受体以及突触后膜非 NMDA 受体,引发突触间信息功能传递障碍,使患者学习记忆能力下降。

3.1.4 钙离子超载

正常状态下, Ca^{2+} 作为细胞内的第二信使,参与神

经细胞中重要的生理活动。缺血缺氧引起神经元细胞和胶质细胞内钙离子浓度急剧升高, Ca^{2+} 超载可激发炎症反应、膜降解、自由基大量形成及线粒体功能失调等损害过程^[30]; 此外, 脑血管平滑肌细胞和内皮细胞内 Ca^{2+} 水平升高会增加动脑紧张度和收缩强度, 引起动脉持续痉挛和血小板异常聚集, 以上过程都会进一步导致神经元变性坏死, 引起认知功能障碍^[31]。钙超载是导致缺血性神经元发生不可逆损伤的关键步骤^[32]。

3.1.5 β -淀粉样蛋白

大量研究发现, β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)参加 VD 的发病过程。VD 大鼠脑组织中 A β 表达上调, 其作为神经炎症的诱导物在血管、神经细胞中的过量沉积能够激活一系列病理事件, 如小胶质细胞和星形胶质细胞的活化、血脑屏障破坏和微循环变化, 进一步引发其他毒性物质如 COX2 的过表达。A β 在细胞基质沉淀聚积后具有很强的神经毒性作用, 能够加快神经细胞的死亡^[33], 参与了慢性脑缺血导致的认知功能的下降。此外, A β 对突触末端有毒性作用, 影响神经传递、轴突运输等过程, 导致突触丢失、神经递质释放功能障碍^[34]。

3.1.6 Tau、p-Tau 蛋白

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 对于维持神经元骨架具有重要意义。Tau、p-Tau 在 AD 发病中的作用已得到认可。AD 和 VD 的脑部损害往往并存, 两者存在显著的病理关联, 约 1/3 的 VD 患者尸检时也有神经元纤维缠结、淀粉样斑块等 AD 的特征性病理表现^[35]。这是由于血管因素导致受损的神经元释放的 Tau 蛋白增多, 同时 Tau 过度磷酸化, 二者在神经元细胞内沉积, 会形成神经纤维缠结, 轴突转运障碍, 导致神经元功能形态异常, 产生脑神经退行性病变^[36]。Tau 蛋白异常磷酸化后形成的聚集与 VD 具有很高的相关性。

以上提到的脑组织释放的一系列毒性物质正是“热毒”的具体体现, 他们既是内生之毒的物质基础, 也是血管性痴呆发生、发展的关键。这说明控制疾病发作期的病理反应, 清除有毒的病理性产物对大脑的损害对于预防、控制血管性痴呆的进程至关重要。因此, 在血管性痴呆早期甚至超早期使用清热解毒法对于防治血管性痴呆具有重要意义。现代医学对于血管性痴呆发病机制的研究与中医“毒损脑络”的理论不谋而合。无论从中医理论角度还是现代研究结果均能证明热毒在血管性痴呆发病中的重要作用。

3.2 清热解毒药治疗 VD 的作用途径

综观清热解毒药的多种功效, 其重要的药理活性在于其能够抗炎症反应, 抗氧自由基损伤, 保护机体组

织细胞等, 这些恰恰能够作用于与血管性痴呆发病相关的多个环节, 从而能够达到改善学习和认知功能, 控制血管性痴呆进程的目的。其治疗血管性痴呆的作用途径主要包括以下几方面: ①抗氧化反应、清除自由基。清热类药物如黄芩、黄连、黄芩、黄柏、连翘均有不同程度抑制过氧化脂的生成, 消除氧自由基的作用; 黄连解毒汤能够抑制海马区神经元的氧化应激反应, 减少大脑中自由基终产物 MDA 含量, 从而抗脑缺血发挥神经保护作用^[37-39]。②抗炎症反应, 减少炎性物质表达。黄连解毒汤、安脑片通过抑制神经炎症反应、降低血清中 IL-2、IL-6 和 NF- κ B 等炎性细胞因子的水平, 预防慢性脑缺血诱导的神经损伤, 减轻血管性认知功能障碍^[40-42]。③抗神经元凋亡。人工牛黄可以通过调节 Bax 和 Bcl-2 表达抗神经元凋亡、减少细胞损伤从而提高 VD 大鼠的学习和记忆能力^[13]; 化浊解毒、活血化痰方能降低脑缺血再灌注小鼠大脑海马组织凋亡蛋白 Caspase-3 的表达改善小鼠学习记忆障碍^[43]。④降低钙离子浓度, 减轻细胞毒性。醒脑丸通过促进 Ca^{2+} 的分解代谢来降低其含量, 更好地拮抗 Ca^{2+} 对脑组织的损伤, 保护神经元的完整性, 从而明显改善血管性痴呆大鼠的记忆能力^[44]。⑤改善微循环。安脑片能够通过改善血液循环, 提高细胞缺氧耐受性发挥神经保护作用^[42]; 醒脑静注射液能改善血液中红细胞膜的黏弹性, 降低血液中血细胞比容, 提高血液中红细胞的变形能力, 减少血液中红细胞及血小板的聚集, 扩张细小动脉, 改善微循环, 减少缺氧带来的脑组织损害^[45]。⑥促进神经营养因子的表达。由黄芩苷、栀子苷、胆酸、猪去氧胆酸等清开灵有效组分组成的中药复方精制清开灵能够升高大鼠脑组织中脑源性神经营养因子 BDNF 的表达, 改善大鼠的认知功能^[46]; 醒脑静联合利培酮能够升高血管性痴呆患者血清中 NGF 和 BDNF 的表达, 提高患者的记忆认知, 并且可减少单用大剂量使用利培酮所导致的不良反应^[47]。⑦促进神经干细胞的增殖。双根清脑颗粒具有促进大鼠 NSCs 神经细胞增殖的同时, 对其迁移分化也有一定影响, 是其改善血管性痴呆症状的可能机制之一^[48]。⑧控制 VD 相关危险因素。血管性痴呆多继发于糖尿病、高血压、高脂血症等疾病, 而许多清热解毒中药具有调节血脂浓度、抗动脉粥样硬化、改善血液流变指标、降血糖等作用, 能显著控制诱发血管性痴呆的危险因素。

3.3 清热解毒药治疗 VD 的应用定位

从 VD 的病机、证型、证素分布等各方面的研究分析发现, 内热、毒、痰浊等均在 VD 的症候要素中位居前列, 病机分析显示痰热作为痴呆的最常见的病机之

一占到 44.44%, 证型分布亦显示火热内盛、痰火扰心等是 VD 重要证型^[16-17], 说明清热解毒法当是 VD 的重要治法之一。此外, 根据 VD 病情可将其分为平台、波动和下滑三期, 肾精不足、痰瘀内阻为发病的根本亦是平台期的症候特点, 在此基础上化热生风为病情波动的重要原因, 浊邪蕴结, 内生浊毒为病情加剧的症结所在^[18]。波动期和下滑期患者风、火、热、毒的表现较为明显, 常出现性情烦乱, 急躁易怒, 面红目赤, 口干口臭, 舌红苔黄, 脉数等热毒壅盛的表现, 应遵循急治其标的原则。治疗时应把握波动期这一病情进展的关键期, 采用清热化痰的方法, 祛除壅滞之痰浊郁热, 遏制病情的发展; 在下滑期更应清热解毒, 疏散诸邪, 急治其标为要^[19-20]。因此, 在 VD 的波动期和下滑期, 适时使用清热解毒法, 能够分泄浊毒, 防生诸变, 对于防止病情的进展, 控制症状有重要意义。

4 讨论

从病因病机、病理机制、现代研究和临床应用等方面均能阐明从热毒论治血管性痴呆这一思路的可靠性及重要性。相对于目前普遍进行的补肾活血等法则治疗此病的各项研究, 清热解毒法治疗 VD 缺乏更充分、更直接的实验和临床证据。VD 病理因素繁多, 病机十分复杂, 但痰瘀互结, 热毒内生是该病发生、发展的关键, 风、火、热、毒是 VD 波动期和下滑期的主要表现, 因此应重视清除热毒在 VD 波动期及下滑期两个阶段中的重要作用并增加清热解毒法治疗该病的实验论证。这并非指热毒是此病唯一的发病因素, 只是在把握疾病阶段和辨证论治的基础上, 提高对清热解毒法治疗该病的重视, 扩大药物的选择范围, 使临床用药全方位化, 推动发现新的有效药物和组方, 为解决这一疾病提供更广阔的思路和途径。

参考文献:

[1] AZARPAZHOOH M R, AVAN A, CIPRIANO L E, et al. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia[J]. *Alzheimer's and Dementia*, 2018, 14(2): 148-156.

[2] BENISTY S. Current concepts in vascular dementia[J]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2013, 11(2): 171-180.

[3] 任继学. 伏邪探微[J]. *长春中医学院学报*, 2005, 21(1): 4-7.

[4] 张仁岗, 张军平, 张伯礼. 重视清热解毒通络法在血管性痴呆治疗中的作用[C]//中华中医药学会内科分会. 2005 全国中医脑病学术研讨会论文汇编. 北京: 中华中医药学会内科分会, 2005: 364-365.

[5] 蔡建伟. 清毒活血化痰是治疗血管性痴呆的基本法则[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(7): 34-35.

[6] 彭丽燕, 谢淑玲, 杨昆, 等. 化浊解毒通络法治疗血管性痴呆理论探讨[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(3): 99-101.

[7] 孙岩. 老年期痴呆历代相关中医医案研究[D]. 南京: 南京中医

药大学, 2020: 3-10.

[8] QIN X, YU L, WU Y, et al. A meta-analysis of Chinese herbal medicines for vascular dementia[J]. *Neural Regeneration Research*, 2013, 8(18): 1685-1692.

[9] 时晶, 倪敬年, 田金洲, 等. 清热解毒法治疗阿尔茨海默病的系统评价[J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(8): 667-672.

[10] 罗君, 刘冰寒, 陈国华. 黄连解毒汤治疗老年痴呆的 Meta 分析[J]. *江汉大学学报(自然科学版)*, 2017, 45(5): 452-457.

[11] 邵兰, 于庆海, 范晓文, 等. 黄连解毒汤及其提取部位益智作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 1998, 15(1): 35-37, 70.

[12] 刘方, 白文. 清开灵注射液治疗脑血管性痴呆 32 例[J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2004, 11(1): 21-23.

[13] 杨桦, 罗永丽. 安脑片治疗脑卒中后血管性痴呆的临床疗效[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(8): 132-133.

[14] 吕东, 耿玉强, 吕宏. 益肾化浊解毒通络法治疗血管性痴呆 30 例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2009, 7(6): 96-97.

[15] 尤晓涵, 杨森, 刘彦龙, 等. 清开灵注射液联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(7): 1621-1625.

[16] 龙子弑, 田金洲, 时晶. 痴呆证候分型标准引证文献计量学分析[J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2012, 19(2): 19-23.

[17] 王玮, 于文涛, 聂金涛, 等. 血管性痴呆患者中医证候特点研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(4): 514-517, 548.

[18] 张允岭, 梅建勋, 谢颖桢, 等. 老年期血管性痴呆分期分证探讨[J]. *中医杂志*, 2008, 49(2): 173-175.

[19] 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.

[20] 谢颖桢, 高颖, 邹忆怀, 等. 血管性痴呆分期辨证及综合治疗的探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2001, 24(3): 3-5.

[21] 姜良铎, 张文生. 从毒论治初探[J]. *北京中医药大学学报*, 1998, 21(5): 2-3.

[22] FOWLER J H, MCQUEEN J, HOLLAND P R, et al. Dimethyl fumarate improves white matter function following severe hypoperfusion: involvement of microglia/macrophages and inflammatory mediators[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38: 1354-1370.

[23] DENG Y Y, LU J, SIVAKUMAR V, et al. Amoeboid microglia in the periventricular white matter induce oligodendrocyte damage through expression of proinflammatory cytokines via MAP kinase signaling pathway in hypoxic neonatal rats[J]. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 2008, 18(3): 387-400.

[24] KOO J W, RUSSO S J, FERGUSON D, et al. Nuclear factor- κ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(6): 2669-2674.

[25] ENGELHART M J, GEERLINGS M I, MEIJER J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study[J]. *Archives of neurology*, 2004, 61(5): 668-672.

[26] BACK S A, KROENKE C D, SHERMAN L S, et al. White matter lesions defined by diffusion tensor imaging in older adults[J]. *Annals of Neurology*, 2011, 70(3): 465-476.

[27] JUMA W M, LIRA A, MARZUK A, et al. C-reactive protein expression in a rodent model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Brain*

- Research, 2011, 1414: 85–93.
- [28] 刘晓惠, 刘学源. 血管性痴呆的分子机制和遗传机制[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2016, 12(2): 87–93.
- [29] WANG X X, ZHANG B, XIA R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24: 9601–9614.
- [30] STEIN D T, VANNUCCI R C. Calcium accumulation during the evolution of hypoxic–ischemic brain damage in the immature rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1988, 8(6): 834–842.
- [31] 张予阳, 刘岩, 付守廷. 脑缺血与炎症反应[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(1): 5–9.
- [32] HARUKUNI I, BHARDWAJ A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia[J]. Neurologic Clinics, 2006, 24(1): 1–21.
- [33] 周文胜, 王佳, 李庆华, 等. 阿托伐他汀对血管性痴呆大鼠脑组织 A β 和 COX-2 表达的影响[J]. 南华大学学报(医学版), 2012, 40(4): 345–350.
- [34] RAJMOHAN R, REDDY P H. Amyloid–beta and phosphorylated Tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(4): 975–999.
- [35] HÉNONH, DURIEU I, LUCAS C, et al. Dementia in stroke[J]. Neurology, 1996, 47(3): 852–853.
- [36] KRISHNAN S, RANI P. Evaluation of selenium, redox status and their association with plasma amyloid/Tau in Alzheimer's disease[J]. Biological trace element research, 2014, 158(2): 158–165.
- [37] LI L J, LI H X, WU X T, et al. Effect of geniposide on vascular dementia in rat[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009, 40(4): 604–607.
- [38] ZHANG L, RAVIPATI A S, KOYYALAMUDI S R, et al. Antioxidant and anti–inflammatory activities of selected medicinal plants and fungi containing phenolic and flavonoid compounds[J]. Chinese Medicine, 2012, 7(1): 26–26.
- [39] 梅莹莹, 彭平, 安琪, 等. 黄连解毒汤的脑神经保护及抗脑缺血作用研究[C]//中华中医药学会中药化学分会. 中华中医药学会中药化学分会学术年会论文集. 北京: 中华中医药学会中药化学分会, 2013.
- [40] 高炎, 邵卫, 陈国华. 黄连解毒汤治疗血管性认知障碍的可能机制[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 71–76.
- [41] JEONG S J, SOHN E, YU J K, et al. Hwangryunhaedok–tang exerts neuropreventive effect on memory impairment by reducing cholinergic system dysfunction and inflammatory response in vascular dementia rat model[J]. Advances in Integrative Medicine, 2019, 6: S106.
- [42] ZHONG X M, REN X C, LOU Y L, et al. Effects of In–vitro cultured calculus bovis on learning and memory impairments of hyperlipemia vascular dementia rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 192: 390–397.
- [43] 曹利红. 化浊解毒、活血化痰法对血管性痴呆小鼠治疗机理的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010: 3–10.
- [44] 王辉, 张选国. 醒脑丸对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及脑组织钙离子含量的影响[J]. 陕西中医, 2012, 33(10): 1421–1423.
- [45] 王立新, 李丽华, 刘国华, 等. 醒脑静注射液联合高压氧对血管性痴呆患者智能和载脂蛋白的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(3): 158–159.
- [46] 刘松楠. 精制清开灵对慢性脑缺血大鼠海马区神经营养因子的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019: 4–20.
- [47] 姜磊, 潘德祥, 靳晶, 等. 醒脑静注射液联合利培酮对血管性痴呆病人精神行为症状及血清 BDNF 和 NGF 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(6): 930–932.
- [48] 李辉. 清毒活血化痰法治疗血管性痴呆的机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011: 4–10.

(收稿日期: 2021–07–27)