**血管性痴呆中西医前沿研究进展与展望**

彭丽霖，程骁，邓敏贞，孙景波\*

**作者简介： 广州中医药大学附属**广东省中医院（广州 510000）；孙景波（1962-），男，研究员，研究方向：中医脑病基础与临床研；E-mail：[gdszyysjb@163.com](mailto:gdszyysjb@163.com)

**详细联系地址：**广东省广州市越秀区大德路111号广东省中医院研修楼1918室

**联系电话：**13642627661

**课题：**国家自然科学基金面上项目（No.81303115,81774042,81771353）；广东省科技厅科技计划项目(2014A020221032)；国家科技部2018年科技部重大新药创制科技重大专项（2018ZX09721004-007）；国家科技重点研发计划子课题（SQ2019YFC170103）；广州中医药大学学科研究重大项目（A1-2606-19-407-001）；广东省中医院重点实验室专项（YN2018ZD04）

**【摘要】** 血管性痴呆( vascular dementia，VaD)是指由各种脑血管病危险因素及各种脑血管病引起脑功能障碍，进而产生认知功能障碍的退行性疾病。血管性痴呆是导致痴呆的第2位原因，仅次于阿尔兹海默症。随着人口的老龄化，本病已成为神经科学及老年医学领域的重要课题，近年来，国内外对，VaD的发病机制、诊断标记物及中西医治疗等方面进行了大量的研究。本文对对VaD的发病机制、分子标记物、及中西医治疗进行思考和展望。

**【关键词】** 血管性痴呆；发病机制；分子标记物；中西医治疗；研究进展

随着我国生活医疗水平的提高，老年人口逐渐增多，脑血管疾病与认知功能障碍的患病率逐年攀高。VaD是一种血管性认知障碍与神经退行性疾病，典型的临床表现为记忆的逐渐丧失和认知能力的损害，相当一部分患者在出现记忆障碍之前就出现了语言、视觉或执行能力方面的问题。VaD极大地危害了老年人的精神健康与生活质量，增加了家庭和社会的个人护理负担。因此增加对VaD这一疾病的认识，具有重要的科学和社会意义。VaD早期具有可逆性，是目前可预防的痴呆疾病之一。因此，研究VaD的发病机制、诊疗标志物的需求尤为迫切。虽然近年来VaD的研究有了较大进展，但对VaD的发生发展及防治研究仍不甚明确。本篇对VaD的发病机制、分子标记物及治疗现况进行总结、思考和展望，以期为推动VaD的相关研究提供依据。

**1 VaD的发病机制**

1.1 VaD的危险因素

VaD危险因素包括：脑卒中和短暂性脑缺血发作、高血压、动脉硬化、糖尿病、高血脂、心脏病、糖尿病、高同型半胱氨酸等。高血压促使VaD发生的主要病理机制是动脉血管的硬化。血管硬化导致血流负荷增大，损伤微循环。微循环的低阻力特征使大脑对压力负荷变化非常敏感，因此，损害微循环会导致腔隙性梗死及脑部微出血，促进缺血性痴呆的发生[[[1]](#endnote-0)]。高血脂通过促进动脉粥样硬化的形成，阻塞血管动脉，形成脑组织缺氧及低灌注，从而导致VaD的发生[[[2]](#endnote-1)]。心脏病主要通过减少脑供血来损伤脑组织细胞，其中，患有心房纤颤、心力衰竭的患者认知能力下降和痴呆的风险更高[[[3]](#endnote-2)]。同型半胱氨酸（Homocysteine，Hcy）是蛋氨酸循环脱甲基后的代谢产物，参与体内的多种代谢，正常情况在体内仅存在微量。高Hcy血症经常在缺乏B族维生素的老年人身上出现[[[4]](#endnote-3)]。许多研究与实验证实，Hcy浓度过高是多种血管疾病的危险因素，患AD的风险也更高[[[5]](#endnote-4)]。同时，血管性痴呆的发生也与老年罹患抑郁症[[[6]](#endnote-5)]、吸烟、受教育程度和遗传因素等社会、情志、生活习惯等综合因素密切相关[[[7]](#endnote-6)]。尤其遗传因素更为显著，有研究表明ASA-PD基因的突变与VaD的发病可能具有相关性[[[8]](#endnote-7)]。NOTH3基因突变也与家族性卒中有关联，它所导致的CADCSIL病是一种具有明确遗传性的VaD[[[9]](#endnote-8)]。

1.2 VaD的脑血管及脑组织病理特征

VaD按病理特征分类可大致分为缺血性、出血性脑损害导致的VaD及低血氧-低灌流脑损害性VaD。血管动脉的病理改变而导致脑组织及关键神经元的病理改变，与VaD的发生发展密切相关。

1.2.1 脑血管病理特征 动脉硬化性改变会导致血管弹性丧失，进而引起组织灌注的改变。低血氧、低灌注首先影响的是脑血管内皮细胞（brain microvascular endothelial cells, BMEC）。脑微血管内皮细胞是血脑屏障的主要构成部分。它们具有独特的生理特性，如细胞间紧密连接，胞质囊泡少，同时具有维持神经组织中代谢稳定的特殊跨膜转运系统。VaD发生时，由于BMEC损伤导致功能障碍，血脑屏障（Brain Blood Barrier，BBB）的通透性增加引发了脑水肿，神经细胞浸润在渗出物、炎症因子与有害物质中，加速了神经细胞的损伤。最终刺激胶质细胞活化和继发炎性反应，继而损伤白质、神经元轴突和突触，最终导致认知功能障碍。有实验研究表明，内皮细胞受损，会导致淀粉样前体蛋白的产生与Aβ水平的升高，并且促进小胶质激活，加剧Aβ诱导认知功能的损伤[[[10]](#endnote-9)]。

1.2.2脑组织病理特征 大、小血管的ATH及淀粉样血管病，能够引发脑皮质和皮质下梗死、脑灰、白质微梗死以及大小脑微出血[[[11]](#endnote-10)]。大血管病动脉粥样硬化病变会导致多发性梗死与重要部位梗死；小血管病会导致多发腔隙性梗死、缺血性白质病变、血管间隙扩大、皮质微梗死和微出血。各种原因造成的脑组织低灌注会导致海马硬化与皮质片层梗死等。其中皮质下缺血型血管性痴呆（subcortical ischemic Vascular dementia，SIVaD)是VaD的主要及常见亚型。宾斯旺格病(Binswanger disease)又称皮质下动脉硬化性脑病(subcortical arteriosclerotic encephalopathy)，属小血管性痴呆。VaD的病变分布特点有：①病变多发，梗死灶总体积有一定程度标准；②病灶多分布于额、颞叶及丘脑；③脑室旁白质常受损。这些区域的损害与临床出现的认知障碍密切相关。头颅CT和MRI对VaD的诊断十分重要，可显示病变范围、部位及病情程度。VaD的影像学特征为：多发腔隙灶、关键部位梗死、微出血灶、白质病变灶等，MRI常显示脑白质高信号[[[12]](#endnote-11)]。

1.3 VaD的神经病理特征

1.3.1 神经元死亡 脑部缺血时，患者脑内缺氧和缺血会导致神经元细胞的死亡，进而影响认知功能，最终转变为VaD。脑部缺血可从多个方面影响神经元细胞，常见的包括：炎性反应，分子机制，脑血屏障被破坏，神经毒性物质的释放。这些因素往往相互关联，通过特定物质的释放形成恶性循环，加重病情。

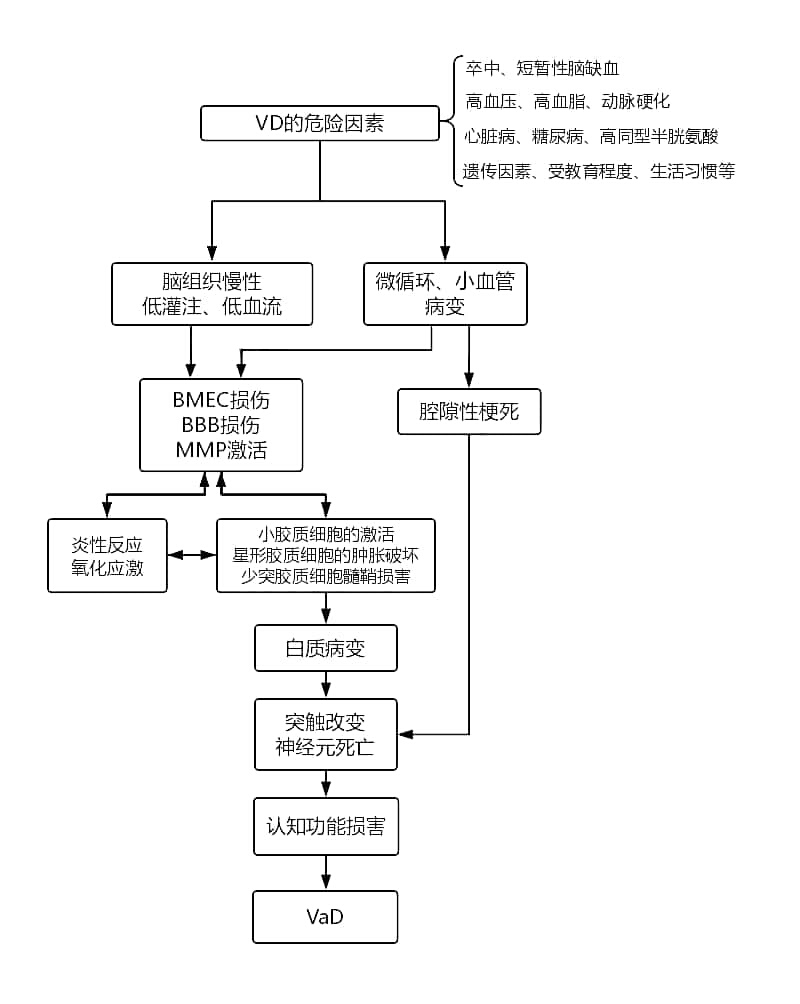
1.3.2 星形胶质细胞 星形胶质细胞对脑部缺血较为敏感。当脑缺血发生时，其结构发生变化，胞体肿胀导致内容物流失且炎症路径被激活，最终放出活性氧、IL-8等炎性物质，导致神经元细胞死亡[[[13]](#endnote-12)]。星形细胞还是血脑屏障的重要组成部分，当血脑屏障被破坏，星形胶质细胞可能发生血管源性脑水肿，造成血脑屏障的进一步损害，使毒性物质累积在脑部，损害认知功能。星形胶质细胞肿胀或许是血脑屏障被破坏的一个早期提示。脑部的液体交换依赖于星形胶质细胞上的水通道蛋白4（AQP4），Boespflug EL等[[[14]](#endnote-13)]研究发现，AD患者组的AQP4表达与对照组合混合痴呆组相比增多，而AD患者组的血管周围AQP4定性的减少，且血管周围空间增大（Enlargement of the perivascular space，ePVS），这说明星形胶质细胞可能与AD独特的病理机制有关，具有研究的价值。

1.3.3 小胶质细胞 小胶质细胞损害在VaD的炎性反应中起关键作用。在神经组织出现损伤时小胶质细胞会被激活，其激活的数量与神经组织受损程度呈正比。激活后的小胶质细胞会转变为吞噬细胞，清除坏死神经元，以保护神经组织完整。但脑缺血发生时，小胶质细胞过量激活，产生神经毒素，且释放出炎性物质，加重炎症反应并进一步促进小胶质细胞活化与分化，导致神经元死亡。Zhang LY等[[[15]](#endnote-14)]发现，小胶质细胞能够通过C3-C3aR路径在脑部低灌注后损伤脑白质。小胶质细胞还能通过调控神经营养因子来调控神经元细胞死亡。胶质细胞源性神经营养因子（GDNF）对神经元细胞有很强的保护作用[[[16]](#endnote-15)]，活性化的小胶质细胞会减少GDNF的供给，从而减缓神经元细胞的生长与再生速度，加重认知障碍。

1.3.4 少突胶质细胞 少突胶质细胞损害相关的VaD相关研究较少，目前普遍认为少突胶质细胞与脑白质损伤有关。少突胶质细胞及其形成的髓鞘是脑白质的主要组成部分，当髓鞘受到损伤时，位于中枢神经系统的少突胶质前体细胞（OPCs）就会分化成具有成髓鞘能力的少突胶质细胞。脑部低灌注时，OPCs大量死亡，髓鞘再生被抑制，导致脑白质不可逆损伤。

1.3.5 突触改变 突触在学习与认知功能中起传递信息的关键作用，其长时程易化（long-term potentiation）表现了突触的可塑性，是长期记忆产生的神经学基础，而突触改变与认知障碍关系密切。突触改变是VaD早期即存在的神经病理特征之一，包括突触平均面积增大、界面曲率以及间隙宽度减小等。Tucsek Z等[[[17]](#endnote-16)]发现，高血压可以通过影响突触相关基因的表达来减少突触数量并降低突触的可塑性，进而导致认知损伤。Quiroz-Baez R等[[[18]](#endnote-17)]观察到随着年龄增长，大鼠的突触末端对Aβ的毒性敏感性有所增强，且暴露于Aβ下的突触前膜呈现出囊泡数量减少以及线粒体体积增大。

1.3.6 胆碱能系统受损 大脑反复缺血会导致脑内海马环路胆碱能通路损伤。而脑内的一些神经递质，包括各类胆碱能受体、神经生长因子（nerve growth factor,NCF）、胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1,IGF-1）、促红细胞生成素（erythropoietin,EPO）、雌激素等作用于中枢胆碱能通路，影响认知记忆的过程，从而导致痴呆[[[19]](#endnote-18)]。有研究表明，VaD患者与VaD大鼠的乙酰胆碱活性和对照组相比显著降低[[[20]](#endnote-19)]。



**图1. VaD的发病机制** 危险因素，如卒中、心血管疾病和衰老等，可引起慢性脑灌注不足与小血管微循环病变。随后脑微血管内皮细胞（BMEC）功能障碍，血脑屏障（BBB）受到损伤，基质金属蛋白酶（MMP）被激活，以及小胶质细胞的激活、星形胶质细胞的肿胀破坏，可能会引起神经炎症、氧化应激、少突胶质细胞损害凋亡，从而引起白质病变。小血管的病变可能导致腔隙性梗死。以上各种生化神经病理因素相互作用，导致神经元死亡，认知功能的损害，最终使VaD发生。

**2 血管性痴呆相关生物标记物**

目前VaD的临床诊断与药物评价主要依靠神经心理测试以及脑血管病变的影像学证据，缺乏生物学上的客观诊断指标。随着分子生物学的发展，一部分生物标记物已经率先被用于VaD的诊断以及鉴别，甚至有望成为VaD药物治疗临床实验的替代终点，展现了使用生物标记物作为VaD生物学指标的良好发展趋势。目前用于VaD的生物标记物主要有炎性反应相关的生物标记物，中枢神经系统相关的生物标记物和血管相关的生物标记物，如C反应蛋白（C-reactive protein,CRP）、白细胞介素（Interleukin,IL）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor,TNF）[[[21]](#endnote-20)]、干扰素-γ（Interferon,IFN-γ）、Tau蛋白、Ａβ、生长抑素（Somatostatin,SS）、某些miRNA等。

经对照实验研究，脑缺血发生后的血浆CRP[[[22]](#endnote-21)]、ICAM-1[[[23]](#endnote-22)]、Tau蛋白[[[24]](#endnote-23)]水平的升高，是诊断VaD的可靠生物标记物；脑各部分的SS水平对比研究表明其有望成为VaD标志物[[[25]](#endnote-24)]；血管内皮素水平与VaD的严重程度相关，能否作为标记物还有待进一步研究；有研究发现血浆克罗索蛋白水平有望作为VaD和AD的鉴别诊断标记物[[[26]](#endnote-25)]；亦有最新研究表明个别miRNA可以作为VaD和AD的生物标记物[[[27]](#endnote-26)]。

**3 前沿治疗与处理**

3.1 西医治疗

抗血小板凝结药物能在发生脑缺血时增加脑部血流量，从而起到防止神经元凋亡的作用[[[28]](#endnote-27)]，袁志华等[[[29]](#endnote-28)]研究发现，丁苯酞可以有效的改善患者痴呆程度，提高患者生活质量，且不良反应较少。早年研究已证实，奥拉西坦能够改善VaD患者学习与记忆功能，因其作用机制广泛且副作用较少，临床上常与其他药物联合使用[[[30]](#endnote-29)]。Ahmed M. Fayez等[[[31]](#endnote-30)]研究了扎鲁司特，吡拉西坦与两者结合使用对L-蛋氨酸催生血管性痴呆的疗效，认为扎鲁司特，吡拉西坦或两者结合在治疗L-蛋氨酸催生血管性痴呆上都有足够的潜力。

亦有大鼠研究表明，Ca2+通道阻滞剂可以增加VaD大鼠模型的海马区血流量，降低 TNF-α、IL-1β以及NF-κB的浓度，减少脑神经元在炎性物质浸润中的损伤，从而有效延缓认知功能障碍的发展[[[32]](#endnote-31)]。

另外，You Q[[[33]](#endnote-32)]等通过荟萃分析发现，高压氧疗法可以作用有效的VaD治疗手段。Bahar-Fuchs A等[[[34]](#endnote-33)]在一项调查康复训练对VaD以及AD的预后效果的研究中认为，相关领域的研究证据的数量和质量还有待提升。

3.2 中医治疗

在中医理论中，VaD属健忘、呆病的范畴。主要的发病机制是肾精亏损、髓脑消减，病因病机涉及虚、瘀、痰、火、风等多种因素。历代医家均认为该病是虚实夹杂，本虚标实，即以肾虚为本，瘀、浊、毒为标，标本交互影响，互为因果，病机较为复杂。中医善辨证论治，发挥方剂平衡阴阳、整体调理的作用，对于治疗VaD具有独特优势。目前中医治疗血管性痴呆治则治法主要以“补”法为主，补益肾精，辩证后佐以活血化瘀，祛痰逐瘀等方药。在中药治疗的同时，配合中医心理治疗，中医康复治疗，中医食疗以及适当的运动锻炼，例如八段锦、五禽戏等，在康复治疗中起到重要作用。

3.2.1 中药治疗 辩证论治是中医治疗的主体。王佳彬[[[35]](#endnote-34)]等认为，VaD的中医辩证分型主要可以分为四种，髓海不足，脾肾两虚，瘀血内阻以及痰浊蒙窍，其他常见的证型还有肾精亏虚，痰淤阻络等等[[[36]](#endnote-35)]。《医学心悟》有云：“肾主智，肾虚则智不足。”髓海不足则髓消智减，可通过补肾益髓、填精养神治疗，张静[[[37]](#endnote-36)]以益智醒脑方治疗髓海不足型VaD，观察到实验组治疗效果显著优于对照组。针对痰淤阻络型VaD，《辨证录》中有：“肝郁则木克土而痰不能化,胃衰则土不制水而痰不能消,于是痰居胸中而盘踞于心外,使神明不清而成呆病矣。”。屈广敏[[[38]](#endnote-37)]使用加味温胆汤治疗痰淤阻络型VaD，观察到实验组与对照组的NIHSS评分差异有统计学意义。刘媛[[[39]](#endnote-38)]在2018年使用益肾通脉颗粒治疗肾精不足证型VaD，认为益肾通脉颗粒对治疗肾精不足型VaD有效。

3.2.2 针灸治疗 针灸是中医治疗VaD的重要手段。吴跃峰[[[40]](#endnote-39)]取百会，前顶，后顶，水沟等穴，研究赖氏通元针法对血管性痴呆的疗效，认为赖氏通元针法与普通针法均能改善VaD中医证候，赖氏通元针法效果更好。马莉等[[[41]](#endnote-40)]以头穴丛刺法配合针刺八脉交会穴治疗60例血管性痴呆患者，发现治疗组MMSE评分显著高于对照组。井哲[[[42]](#endnote-41)]选取百会、四神聪、双侧风池、双侧供血为穴进行针灸治疗VaD的研究，以尼莫地平法来分析判定其疗效，结果显示头顶针刺组在量表评分与日常生活能力的改善上都与对照组有显著差异。以上近期研究都证明了给予头面部的相关穴位针灸刺激，对于血管性痴呆有着显著的改善及治疗作用。

**4 现存问题及展望**

随世界各国人口老龄化现象日益突出，VaD发病呈攀升趋势。因其多发生于老年人，患者基础疾病史较复杂，VaD的发病机制尚不明确，导致目前缺乏有效精准的诊疗手段。VaD是目前唯一可以预防的痴呆，关键在于研究VaD危险因素如何影响对疾病的发生发展。

早期诊断、介入是治疗VaD的重要环节。因此对VaD的早期生物学指标的检测十分关键。在各版国际诊断标准中，大方面虽大致相同，但具体描述上仍有较大差别。各类病理诊断标准在特异度与敏感度上各有优势，想要找到一个特异度与敏感度平衡较好的诊断标准比较困难。因此目前VaD尚缺乏明确统一的诊断标准。

VaD与AD在治疗上有许多相似之处，痴呆患者的大致治疗原则也适用于VaD。然而，由于病理的发生过程并不完全相同，一些针对AD有效的临床治疗对于治疗VaD效果并不理想。VaD早期的症状不甚明显，而AD 则从早期就表现出普遍性的痴呆，因此早期阶段区别二者较为容易。但到了晚期阶段，VaD 进入全面性痴呆之后，仅从横断面上加以鉴别难度极大，且有部分病人为混合性痴呆（MD ) ，使鉴别诊断难以进行。有国外研究认为[[[43]](#endnote-42)]，临床上目前最常用于VaD的胆碱酯酶抑制剂和美金刚，在治疗单纯性VaD上可能收效较少，临床上可见的治疗效果有概率只是由于改善了AD与VaD并存的混合型痴呆（MD）。

中医药在治疗VaD方面潜力较大，应当在从中医角度了解VaD的病因病机的基础上，发掘中药有效成分,明确有效方剂配伍，明确纳入的诊断、治愈标准，是中医药在现行阶段的重要工作。

另外，值得关注的是，VaD的干细胞治疗法在过去几年中有一定进展，但距离实际投入临床还有较大改善空间[[[44]](#endnote-43)]。在最近的许多神经成像研究中，使用先进人工智能算法来解决VaD鉴别诊断中的问题成为一个年轻新兴领域。VaD与AD的鉴别诊断具有重要意义，鉴别指标主要包括生物化学、基因组学、蛋白质组学、和神经生理学指标，此外临床应用的另一个关键要求是寻找神经影像学生物标志物，在Yineng Zheng[[[45]](#endnote-44)]等的研究中，提出了一个由RBF SVM分类器与LASSO和GA相结合的机器学习模型来进行VaD和AD的鉴别诊断。人工智能对VaD的诊断有着更加精准的可能性，随着算法与病机研究的不断完善，该领域拥有极大发展潜力。

[参考文献]

1. [1] Aribisala BS，Morris Z，Eadie E，et al．Blood pressure，internal carotid artery flow parameters，and age-related white matter hyperintensities [J]. Hypertension，2014，63（5）：1011-1018. [↑](#endnote-ref-0)
2. [2] Schneider，Julie A.High Blood Pressure and Microinfarcts：A Link Between Vascular Risk Factors, Dementia, and Clinical Alzheimer's Disease [J]. JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY，2009，57（11）：2146-2147. [↑](#endnote-ref-1)
3. [3] Yang M, Li C, Zhang Y,etc.Interrelationship between Alzheimer's disease and cardiac dysfunction：the brain-heart continuum? [J].Acta Biochim Biophys Sin，2020，00(00)：1-8. [↑](#endnote-ref-2)
4. [4] Hammouda SAI，Mumena WA，Reduced serum concentrations of vitamin B and folate and elevated thyroid-stimulating hormone and homocysteine levels in first-trimester pregnant Saudi women with high A1C concentrations.Nutr Res.2019 Dec；72：105-110. [↑](#endnote-ref-3)
5. [5]Ma F，Wu T Zhao J，Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease：A Case-Control Study . Nutrients.2017 Jul 8；9（7）. [↑](#endnote-ref-4)
6. [6] DINIZ B S，BUTTERS M A，ALBERT S M，et al. Late- life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease：Systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies [J].The British journal of psychiatry：the journal of mental science,2013,202（5）：329-335. [↑](#endnote-ref-5)
7. [7] Raj N Kalaria，Gladys E Maestre，Raul Arizaga，Robert P Friedland，Doug Galasko，Kathleen Hall，José A Luchsinger，Adesola Ogunniyi，Elaine K Perry,Felix Potocnik，Martin Prince，Robert Stewart，Anders Wimo,Zhen-Xin，Zhang，Piero Antuono. [Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries：prevalence，management，and risk factors](https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?filename=SJES13011300473372&dbcode=SJES" \t "https://kns.cnki.net/kcms/detail/frame/kcmstarget)[J].Lancet Neurology.2008（9）. [↑](#endnote-ref-6)
8. [8] Pola R，Flex A，Gaetani E，et al．Association between intercellular adhesion mol- ecule-1 E/K gene polymorphism and probable vascular dementia in humans [J]． Neurosci Lett，2002，326（3）：171-174． [↑](#endnote-ref-7)
9. [9] Kanaya K，Abe S，Sakai M，et al. Changes in cognitive functions of patients with dementia of the Alzheimer type following long-term·administration of donepezil hydrochloride：relating to changes attributable to differences in apolipoprotein E phenotype [J]. Geriatr Gerontol Int,2010，10（1）：25-31. [↑](#endnote-ref-8)
10. [10] Austin SA，Santhanam AV，Hinton DJ，Choi DS, Katusic ZS. Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer’s disease pathology [J]. Neurochem 127: 691–700, 2013. doi:10.1111/jnc.12334. [↑](#endnote-ref-9)
11. [11] THAL D R，GRINBE R G L T,ATTEMS J，et al．Vascular dementia：different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain［J］．Experimental Gerontology，2012，47（11）：816－824． [↑](#endnote-ref-10)
12. [12] PRICEC C，JEFFERSON A L，MERINOJG, etal.Subcortical vascular dementia： integrating neuropsycho -Logical and neuroradiologic data [J].Neurology，2005，65：376-382. [↑](#endnote-ref-11)
13. [13] Lee LL，Aung HH，Wilson DW，et al．Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increase blood-brain barrier transfer coefficient and induce astrocyte lipid droplets and cell stress[J]．Am J Physiol Cell Physiol，2017，312（4）：C500-C516. [↑](#endnote-ref-12)
14. [14] Boespflug EL，Simon MJ， Leonard E，Targeted Assessment of Enlargement of the Perivascular Space in Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia Subtypes Implicates Astroglial Involvement Specific to Alzheimer’s Disease. [J]. Alzheimers Dis. 2018；66（4）. [↑](#endnote-ref-13)
15. [15] Zhang LY，Pan J，Mamtilahun M. Microglia exacerbate white matter injury via complement C3/C3aR pathway after hypoperfusion. Theranostics 2020；10（1）. [↑](#endnote-ref-14)
16. [16] Josiane Budni，Tatiani Bellettini-Santos，Francielle Mina，et al. The involvement of BDNF，NGF and GDNF in aging and Alzheimer’s disease. Aging Dis，2015，6（5）：331-341. [↑](#endnote-ref-15)
17. [17] Tucsek Z， Noa Valcarcel-Ares M，Tarantini S. Hypertension-induced synapse loss and impairment in synaptic plasticity in the mouse hippocampus mimics the aging phenotype：implications for the pathogenesis of vascular cognitive impairment.Geroscience.2017 Aug；39（4）. [↑](#endnote-ref-16)
18. [18] Quiroz-Baez R，Flores-Domínguez D，Arias C. Synaptic aging is associated with mitochondrial dysfunction，reduced antioxidant contents and increased vulnerability to amyloid-β toxicity. Curr Alzheimer Res 2013 Mar；10（3）. [↑](#endnote-ref-17)
19. [19] 胡志超，许鹏程.血管性痴呆的中枢胆碱能机制[J]学报，2008，28 (5)：345-350. [↑](#endnote-ref-18)
20. [20] Xiao Y， Guan ZZ， Wu CX，etc.Correlations between cholinesterase activity and

    cognitive scores in post-ischemic rats and patients with vascular dementia.[J].Cell. Mol. Neurobiol.2012，32（3）：399-407. [↑](#endnote-ref-19)
21. [21] Shen XN, Lu Y，Tan CTY. Identification of inflammatory and vascular markers associated with mild cognitive impairment. Aging (Albany NY) 2019 04 30；11（8）. [↑](#endnote-ref-20)
22. [22] Staszewski J，Piusińska-Macoch R，Brodacki B，et al. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease：a 2-year follow-up study Clin Interv Aging. 2018 Jun 19；13：1135-1141. [↑](#endnote-ref-21)
23. [23] Walker DG，Lue LF，Tang TM. Changes in CD200 and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in brains of Lewy body disorder cases are associated with amounts of Alzheimer’s pathology not α-synuclein pathology. Neurobiol Aging. 2017 Jun；54：175-186. [↑](#endnote-ref-22)
24. [24] Kiđemet-Piskač S，Babić Leko M，Blažeković A. Evaluation of cerebrospinal fluid phosphorylated tau as a biomarker in the differential diagnosis of Alzheimer’s disease and vascular dementia. CNS Neurosci Ther. 2018 Aug；24（8）：734-740. [↑](#endnote-ref-23)
25. [25] Shen Y, Gao HM1, et al. Serum somatostatin and neuron-specific enolase might be biochemical markers of vascular dementia in the early stage. Int J Clin Exp Med. 2015 Oct 15；8（10）：19471-5. [↑](#endnote-ref-24)
26. [26] Brombo G，Bonetti F，Ortolani B，et al. Lower Plasma Klotho Concentrations Are Associated with Vascular Dementia but Not Late-Onset Alzheimer’s Disease Gerontology. 201；64（5）：414-421. [↑](#endnote-ref-25)
27. [27] Yang TT，Liu CG， Gao SC，et al.The Serum Exosome Derived MicroRNA-135a，-193b， and -384 Were Potential Alzheimer’s Disease Biomarkers Biomed Environ Sci. 2018 Feb；31（2）：87-96. [↑](#endnote-ref-26)
28. [28] 张朴，魏敏吉，赵彩芸，等 . 丁苯酞及其代谢物在中国健康人体的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志，2012；28（11）：816-8. [↑](#endnote-ref-27)
29. [29] 袁志华，丁琪，靳珊珊 . 丁苯酞治疗血管性痴呆疗效及安全性的系统评价,中华全科医学 2012 年 3 月 第 10 卷 第 3 期. [↑](#endnote-ref-28)
30. [30] 宋艳玲，刘晓娟，李柏娜. 奥拉西坦治疗血管性痴呆的临床应用研究进展现代药物与临床 第 29 卷 第 12 期 2014 年 12 月. [↑](#endnote-ref-29)
31. [31] Ahmed M. Fayez，Ahmed S. Elnoby，Nada H. Bahnasawy，Omar Hassan.Neuroprotective effects of zafirlukast，piracetam and their combination onL-Methionine-induced vascular dementiain rats. Fundam Clin Pharmacol 2019 Dec；33(6). [↑](#endnote-ref-30)
32. [32] Zhang XL，Zheng SL，Dong FＲ，et al． Nimodipine improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factors in the hippocampus of rats with vascular dementia［J］． J Int Med Res，2012，40（3）：1036-1045. [↑](#endnote-ref-31)
33. [33] You Q，Li L，Xiong SQ. Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen as Adjunctive Therapy for Vascular Dementia. Front Aging Neurosci 2019；11. [↑](#endnote-ref-32)
34. [34] Bahar-Fuchs A，Clare L，Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer’s disease and vascular dementia.Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 05；（6）. [↑](#endnote-ref-33)
35. [35] 王佳彬，沈晓明，黄艳丽. 血管性痴呆的中西医研究进展. 中医研究，2020，33(1)， 71-74. [↑](#endnote-ref-34)
36. [36] 陈永真，麻春杰. 近 5 年中医药治疗血管性痴呆研究概述. 山东中医杂志, 2020 年 1 月第 39 卷第 1 期. [↑](#endnote-ref-35)
37. [37] 张静. 益智醒脑方治疗髓海不足型轻、中度阿尔茨海默病的临床疗效观察 [D]，山东中医药大学中医内科学. 2015. [↑](#endnote-ref-36)
38. [38] 屈广敏. 加味温胆汤治疗痰淤阻络型脑梗死临床效果观察，中国继续医学数， 8(18)，2016. [↑](#endnote-ref-37)
39. [39] 刘媛. 补肾通络中药治疗血管性痴呆的临床观察及机制研究 [D]，山东中医药大学中医临床基础，2018. [↑](#endnote-ref-38)
40. [40] 吴跃峰. 赖巧通元钟法治疗血管性痴呆临床研巧. 广州中医药大学中医学，2016. [↑](#endnote-ref-39)
41. [41] 马莉，王诗陶，顾兰馨.头穴丛刺法配合针刺八脉交会穴治疗血管性痴呆疗效观察［J］.上海针灸杂志，2018，37（12）：1373－1376． [↑](#endnote-ref-40)
42. [42] 井哲. [头项针治疗血管性痴呆的临床观察](http://app.xy22.top:90/cdown?filename=1EVQ3dEODV2ZGl1MCplUw0GMFJFTEh2TJVkZtBVZXF0QUFlUS5kWyknVol1cvkFRuJHZNtESXhGeEVUVoRjSlxEVElTc6JXZ2pnTB5mealUNVdkd5NjQMFkWPpWc3lVRx1WMatEetlXTmRnQXR0ckNUdlh3Qit2N&tablename=CMFD201602&dmark=pdfdown&ddata=1016067404.nh|CMFD201602|%E5%A4%B4%E9%A1%B9%E9%92%88%E6%B2%BB%E7%96%97%E8%A1%80%E7%AE%A1%E6%80%A7%E7%97%B4%E5%91%86%E7%9A%84%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E8%A7%82%E5%AF%9F|%E4%BA%95%E5%93%B2|%E9%BB%91%E9%BE%99%E6%B1%9F%E4%B8%AD%E5%8C%BB%E8%8D%AF%E5%A4%A7%E5%AD%A6|%0A2016-06-01%0A|%E7%A1%95%E5%A3%AB" \t "http://sg.xy22.top:90/kns/brief/_blank). 黑龙江中医药大学针灸推拿学，2016. [↑](#endnote-ref-41)
43. [43] PERRY E，ZIABREVA I，PERRY R，et al． Absence ofcholinergic deficits in“pure”vascular dementia［J］． Neurology，2005，64：132－133. [↑](#endnote-ref-42)
44. [44] Roxana Surugiu，Andrei Olaru，Dirk M. Hermann. Recent Advances in Mono-and Combined Stem Cell Therapies of Stroke in Animal Models and Humans. Int J Mol Sci 2019 Nov 29；20（23）. [↑](#endnote-ref-43)
45. [45]Yineng Zheng，Haoming Guo，Lijuan Zhang.Machine Learning-Based Framework for Differential Diagnosis Between Vascular Dementia and Alzheimer’s Disease Using Structural MRI Features[J].Front Neurol，2019，10：1-9. [↑](#endnote-ref-44)