

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

曹冰倩, 谭峰

(广州中医药大学附属佛山市中医院 广东 佛山 528000)

摘要: 血管性痴呆(vascular dementia, VD) 是第二大常见的痴呆病因, 具有一定的可治疗性和预防性, 中医药治疗痴呆能通过多靶点、多途径、多方位调控 VD 相关的信号传导通路和基因靶点。VD 为本虚标实之证, 其中脾肾亏虚为根本病机, 痰瘀搏结为基本病机。治宜攻补兼施, 采用补气健脾、益肾填髓、豁痰开窍、活血化瘀的治疗策略。基于数据探讨历代医家治疗痴呆相关病证常用中药, 以期促进未来中医药在 VD 方面的研究进展。

关键词: 脾肾痰瘀; 中医药; 血管性痴呆; 理论

中图分类号: R277.749.13

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2022)05-0062-06

Theory and Progress of Traditional Chinese Medicine Based on “Phlegm and Blood Stasis in and Spleen and Kidney”

CAO Bingqian, TAN Feng

(Foshan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong, China)

Abstract: Vascular dementia(VD) is the second most common cause of dementia which has a certain therapeutic and preventive nature. Traditional Chinese medicine(TCM) treats dementia through regulating VD - associated signaling pathways and gene target through multi - target multiple pathways and multiple aspects. VD is the syndrome of deficiency in origin and excess in superficiality. Deficiency of spleen and kidney is the fundamental pathogenesis, and the phlegm and blood stasis is the basic pathogenesis. The treatment should be attacked and compensated concurrently, adopting the treatment strategy of tonifying Qi and strengthening spleen, tonifying kidney and supplementing the marrow, expelling phlegm and opening the orifices, promoting blood circulation and removing blood stasis. This paper discussed the TCM in the treatment of dementia to promote the research progress on TCM in VD.

Keywords: phlegm and blood stasis in spleen and kidney; TCM; vascular dementia; theory

血管性痴呆(vascular dementia, VD) 指由脑血管疾病所导致的记忆、认知和行为等严重认知功能障碍综合征, 仅次于阿尔茨海默病的第二大常见痴呆亚型, 约占痴呆总发病率的15%~20%, 在发展中国家甚至可高达30%^[1]。严重威胁人类的生命健康, 给家庭、照顾者和社会经济带来巨大负担, 是医学研究的难点。与其他原因造成的痴呆相比, VD 具有一定的可治疗性和预防性。但现代医学目前还无法完全控制疾病的进展, 有待进一步探索新的治疗方法。中医药治疗痴呆有悠久的历史 and 独特的优势, 许多临床及基础研究都表现出中医药对于 VD 治疗的有效性。本文基于“脾肾痰瘀”理论探讨治疗 VD 的中医药研究进展, 以期寻找中医药对 VD 干预治疗的切入点。

1 理论溯源

1.1 病名沿革

“痴呆”最早见于《华佗神医秘传》, 文中载华佗专治气郁

痰结证之痴呆神方。首次以病名专论的形式出现是在张景岳《景岳全书·杂证谟》。自《内经》伊始, 众医家就认识到本病具有不慧、健忘、愚痴、呆病、文痴、善忘等特点。《内经》中记载“髓海不足, 则脑转耳鸣, 胫酸眩冒, 目无所见, 懈怠安卧。”已对痴呆病机有一定的认识。随着历代医家对痴呆病因病机认识的不断加深与实践经验的日积月累, 逐渐形成了一系列完整的痴呆辨证施治体系, 为痴呆的中医治疗提供了临证指南。现代医家认为痴呆多由于先天禀赋不足, 加之情志、饮食、劳倦太过伤及脾胃, 脾肾亏虚, 气血不足, 痰瘀互结, 脑窍受阻, 致髓海失养, 神机失用。其中脾肾亏虚为 VD 的根本病机, 痰瘀搏结为基本病机, 本病为虚实夹杂之证, 故迁延难愈。

1.2 肾

肾是人体一身阴阳之根本, 为水火之宅, 内寓元阴元阳。如林佩琴《类证治裁》中论“健忘者, 陡然忘之, 尽力思索不来也。夫人之神宅于心, 心之精依于肾, 而脑为元神之府, 精髓之海, 实记忆之所凭也”, 肾精与人之记忆密切相关。《灵枢·海论》曰“肾为先天之本, 藏精生髓上输于脑”。脑为髓之海, 主神明, 具有精神意识思维功能。脑功能正常有赖于髓海充盈、肾精充盈。若肾精满盛, 阴平阳秘, 脑髓充养, 则神得其养, 人体可维持正常神志活动, 思维敏捷, 故而智慧生生不息。若肾精亏虚导致五脏虚损, 则气血运行化生无力, 不能上荣脑窍, 脑髓失养, 神明失用, 发为痴呆。《医学心悟》所云“肾主智, 肾虚则智不足”《医林改错·脑髓说》述“年高无记性者, 脑髓渐空; 年高肾虚, 髓海空虚, 发为呆病。”可见肾为神之根, 肾

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81072947, 81473470, 81774423); 国家中医药管理局谭峰全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发〔2016〕42 号); 广东省自然科学基金重点项目(2014A030311033)

作者简介: 曹冰倩(1994 -), 女, 湖南永州人, 医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合治疗脑血管病及神经变性疾病。

通讯作者: 谭峰(1959 -), 男, 湖南衡阳人, 教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中西医结合治疗神经系统疾病。E-mail: tanfeng8208@163.com。

亏虚贯穿于VD的整个病理过程,为VD之基本病机。根据“治病求本”“虚则补之”原则,益肾填髓为VD的根本治法。

1.3 脾

《灵枢》曰“血气者,人之神,不可不谨养”,“故神者,水谷之精气也”,明确提出气血是神志活动的主要物质基础。脾位居中焦,为气血生化之源,后天之本,主升清,将入胃之饮转化的游溢精气,上行输送至脾后,通过脾气将水谷精微布散周身,化生气血,濡养脏腑经络、四肢百骸、筋骨毛皮。脑位于人之高位,不仅依赖肾精充养,也有赖于后天之本的气血濡养,髓脑充盈,精神条畅,如此才能正常发挥脑主神明之功效。故脾胃化生气血营养脑髓是调节神志活动的前提。《类经》中有云“脾藏意,神志未定,意能通之,故为谏议之官。虑周万事,皆由乎意,故智周出焉。”可见脾不仅为“仓廪之官”,更是与思维活动密切相关的“谏议之官”,其气神道合,契符上天,则虑周万事,神机可用。若脾之功能亏虚,气血化生不足,水谷之精无法濡养脑神,其谏议之职失司,则发为痴呆。此外,脾为诸脏之枢,气血运动的枢纽,脾气亏虚,不仅导致气血亏虚、精髓失充,还会因脾失健运、气机不畅、水失输布出现津停痰生、津亏瘀阻等一系列病理改变。故补气健脾为VD的另一重要治法。

1.4 痰

正常生理情况,水液依靠脾之运化、肺之宣降、肾之蒸腾气化功能转化为津液,散布以滋养全身。病理状态下,肺、脾、肾三脏气化功能失调,气不化津,或三焦失于通调,积水成饮,饮凝成痰,气机不畅,导致体内津液代谢紊乱而成痰浊之邪,既为致病因素,又是病理产物。痰浊交阻,随气机升降,周身上下,无处不到,内而脏腑经络,外而皮肉筋骨。朱丹溪认为“百病兼痰”,如《丹溪心法》所云“痰在膈间,使人颠狂,或健忘”,“为事有始无终,言谈不知首尾”“不知世事”。《景岳全书》曰“痴呆证,凡平素有痰,或以郁结,或以不遂,或以思虑,或以惊恐而渐至痴呆”。《石室秘录》载“痰势最盛,呆气最深”,痰浊阻遏脑窍,脑窍不运,神识失调,则生呆病。可见痴呆与痰浊休戚相关。现代医学研究发现,“痰浊”与脂质代谢紊乱具有相似的生理病理基础^[2],后者主要指先天或后天因素引起的机体内脂质及其代谢产物和量的异常,如低密度脂蛋白、胆固醇、甘油三酯等。不仅造成血液黏稠度增高,还可直接引起血管壁的动脉粥样硬化,参与血栓形成,导致脑卒中的发生,而VD多发生于卒中后。从中医角度来说,此“肥人多痰”也,人过食膏粱厚味、肥甘之品,不能化浊而生痰湿。因此,治疗应强调豁痰开窍。

1.5 瘀

《灵枢·平人绝谷》云“血脉和利,精神乃居”。可见神志思维活动的正常有赖于血脉调和畅利,心血充盛,脑窍得养,才能精神充沛、思维敏捷、神志清晰。王清任《医林改错》载“凡有瘀血也,令人善忘”,认为痴呆与“瘀血闭窍”有关。脾主运化,将水谷精微化生气血津液;主统血,统摄血液运行脉中,防止血溢脉外。若脾土虚衰,运化失司,气血津液乏源,气虚津亏,血行推动无力,血液瘀滞;脾气统摄无权,血行失常,血不循经则血溢脉外而成瘀。若瘀血内阻,气血无法上注于脑窍,清窍失养,则精神萎靡,记忆减退;或随血行流入脑窍,与脑内精髓错杂,蒙蔽清窍,导致脑失所养,出现遇事善忘、表情呆滞等痴呆之症。瘀证与现代医学的炎症反应具有一定的相关性,后者是血管系统的活体组织对损伤所发生的以血管反应为特征的复杂防御反应,血管内皮细胞损伤后导致血管内活性因子即管腔内纤溶酶原激活物分泌紊乱,影响血液流变学,造成高黏滞血症^[3]。此外,内皮细胞损伤会影响血管壁的通透性,促进

血小板的活化,使血液呈现高凝状态,极易形成血栓^[4]。这些因素都会导致脑组织缺氧缺乏,神经功能损伤,发展为VD。《医学正传》论“津液稠黏,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊”。《血证论》述“血积既久,亦能化为痰水”,痰饮停驻过久,则和血液相互搏结为用,互生互化,均可随气机升降,若停驻于脑,则脑窍瘀塞,灵机呆钝。因此治应“活血化瘀、豁痰开窍”,使脉络通利,元神精明,做到“标本同治”。

2 治则及单味中药

中医对痴呆的防治已有上千年经验,不仅具有丰厚扎实的理论基础,其“痰浊”“血瘀”之证更是与现代血液流变学改变、炎症反应等密切相关,从另一角度印证了“脾肾亏虚、痰瘀互结”理论,为中医审证求因、辨证论治诊治VD提供了重要依据。本文基于基于数据探讨历代医家治疗痴呆相关病证常用中药^[5],将具有补气健脾、益肾填髓、豁痰开窍、活血化瘀功效的单味药对VD相关信号传导通路和基因靶点的干预作用及研究详述如下。

2.1 补气健脾

2.1.1 黄芪 黄芪入脾肺经,生用益卫固表,炙用补中益气。具有多种重要的生物活性,如免疫调节、抗氧化、抗糖尿病、抗炎和神经保护等^[6]。研究最多的提取物(astragalus membranaceus extract, AME)黄芪多糖可减少APP/PS1转基因小鼠的斑块相关星形胶质细胞和小胶质细胞反应性增生,降低下游的炎症反应^[7]。赵亚鑫发现APS能够下调乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)水平,上调乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)及海马CA1区N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate receptor 1, NMDAR1)蛋白的表达,促进胆碱能系统和大鼠海马CA1区受损神经元的恢复,进而改善VD大鼠的空间记忆^[8]。AME可升高痴呆大鼠海马区核转录因子(nuclear factor kappa-B, NF-κB)抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB-α)的含量,降低NF-κB含量,并抑制环氧酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等信号转导途径,进而下调半胱氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartate specific proteinase, Caspase-3)的激活,减少神经细胞的凋亡^[9-10]。此外,服用黄芪颗粒后可能通过增加痴呆模型大鼠海马组织中P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)的含量来达到改善痴呆大鼠的行为能力^[11]。并通过降低基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9和钙蛋白酶活性,增加紧密连接蛋白(Occludin)的含量,来减少神经细胞凋亡,从而提高其学习与记忆功能^[12-13]。韩怀钦发现,经过6周黄芪注射液治疗后的VD小鼠,其海马CA1区神经细胞的凋亡和血清中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的水平明显下调,提示黄芪注射液可抑制TNF-α参与的炎症反应,提高存活细胞数量^[14]。黄芪含有多种有效成分,无论是提取物,还是化合物都能在一定程度上促进VD小鼠学习、记忆和行为功能的改善。

2.1.2 人参 人参是五加科、人参属多年生草本植物,微温,归脾肺心肾经,能大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智。人参提取物(Panax ginseng extract, PGE)具有多种生物活性,包括抗肿瘤、抗炎和抗应激活性等^[15]。ZHU J D发现PGE可减少胶质纤维酸性蛋白免疫反应细胞的数量,增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)蛋白表达,上调Bcl-2和热休克蛋白70(heat shock protein 70,

HSP70) 蛋白表达,下调 Bax 和 p53 蛋白表达来减少细胞凋亡,改善海马 CA3 区域的行为功能^[16-17]。PGE 人参皂苷 Rg2 可以通过增加 Bcl-2/Bax 比率,减弱 Caspase-3 的裂解,增强蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的磷酸化来调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt 信号通路,抑制 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 25-35 诱导的海马 CA1 组织学损伤,进而改善认知功能障碍^[18]。含人参的中药配伍增加了缺血再灌注大鼠海马锥体神经元密度,并以剂量依赖的方式改善了 VD 大鼠的学习和记忆能力,提高了 VD 大鼠的学习和记忆能力^[19]。此外,李根林发现人参可以通过调节胆碱能神经递质活性、下调脑内 H₂O₂ 引起的氧化应激反应来改善痴呆小鼠的学习记忆障碍^[20]。总之, PGE 可能代表 VD 或其他原因造成认知障碍的潜在治疗策略。

2.1.3 其他(党参、白术、茯苓) 其他补脾益气之药,如党参、白术、茯苓在 VD 预防和治疗方面也有一定功效。党参多糖 (codonopsis pilosula polysaccharides, CPPs) 增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)、NAD⁺/NADH、沉默信息调节因子 1 (silent Information Regulation 2 homolog1, SIRT1)、SIRT3 和与 NAD⁺ 相关的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α), 从而恢复部分腺嘌呤核苷三磷酸 (Adenosine triphosphate, ATP) 活性,改善痴呆患者的早期能量代谢紊乱,保护 PC12 细胞免受 A β 1-40 诱导的损伤^[21]。WAN L 发现 CPPs 可明显下调 APP/PS1 转基因小鼠海马区 A β 42 和 A β 40 的表达,减轻了突触可塑性的损害并增加了突触结合蛋白和突触后致密蛋白 95 (post synaptic density protein 95, PSD95)。此外,体外实验中 CPPs 共孵育还显著降低了细胞中淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein β , APP β) 和 A β 42 的表达量,与体外实验一致,淀粉样前体蛋白 β -分泌酶 1 (β -APP cleaving enzyme 1, BACE1) 的活性均明显降低,由此推测 CPPs 可能通过下调治疗靶点 BACE1 来减轻 A β 病理损害改善认知缺陷^[22]。李佳瑛发现白术可通过上调蛋白激酶、突触素、环磷酸腺苷应答元件结合蛋白 (cAMP response element-binding, CREB) 的表达,影响神经细胞突触的可塑性,提高脑老化小鼠的学习记忆能力^[23]。茯苓多糖 (poria cocos polysaccharide, PCP) 可以预防阿尔茨海默病大鼠的认知能力下降,PCP 可减少阿尔茨海默病大鼠海马神经元凋亡。此外,PCP 可提高海马中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性,降低 AChE、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平,下调海马中的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /NF- κ B 信号通路,对 D-半乳糖和三氯化铝 (aluminium chloride, AlCl₃) 诱导的痴呆大鼠有一定的抗氧化应激、抗炎反应作用^[24]。SUN Y F 通过行为、免疫组织化学、靶向代谢组学和 16SrRNA 测序实验发现 PC 能恢复 A β 产生和清除的不平衡,减少 A β 的沉积,调节肠道菌群生物失调,进而改善 APP/PS1 小鼠的认知功能^[25]。

2.2 益肾填髓

2.2.1 黄精 黄精入脾肺肾经,功效补气养阴、健脾润肺益肾。有效成分黄精多糖 (polygona-polysaccharose, PP) 对痴呆大鼠的认知改善具有很好的治疗作用,不仅能改善 VD 大鼠血流变学异常,还能升高 SOD 活性,降低 MDA 含量,下调白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、TNF- α 发挥抗氧化、抗炎等作用,促进学习、记忆能力的改善^[26]。此外,PP 对于海马 CA1 区线粒体密度的改善,变性程度的减轻,都具有一定的保

护作用^[27]。未小明发现黄精水煎剂对 VD 大鼠空间学习记忆能力和神经行为学损伤的保护作用可能是通过减少海马组织中 Glu 含量,减轻 Ca²⁺ 超载,降低兴奋性神经毒性^[28]。杨晶莹发现含黄精中成药黄精丸可上调脑内 SOD、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性及谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平,下调 MDA、抗炎因子 IL-1 β 、TNF- α 水平,进而降低氧化应激引发的 A β 1-42 沉积,增加 APP 蛋白表达水平,通过增强脑内抗氧化系统功能、降低神经炎症反应改善大鼠的痴呆症状,且一定剂量范围内的药效作用与剂量呈正相关^[29]。黄精对 VD 的治疗作用主要通过抗氧化应激、抗兴奋性氨基酸毒性、抗炎等方面实现。

2.2.2 肉苁蓉 肉苁蓉擅补肾阳、益精血,入肾经。肉苁蓉提取物 (cistanches herba extract, CHE) 具有保护神经系统、提高免疫力、抗肿瘤、抗氧化等功能。研究发现, CHE 可促进小鼠大脑皮层和海马体中 C6 细胞中分泌神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF), 延伸 PC12 细胞中的神经轴突长度,促进神经元细胞分化和小鼠海马体中的突触形成,改善痴呆大鼠记忆功能^[30-31]。还可通过降低 P-tau 磷酸化和增加脑衰反应调节蛋白-2 (collapsin response mediator protein, CRMP-2) 表达水平,在保护 VD 中的海马神经元方面发挥着关键作用^[32]。此外,还有研究者通过观察临床随机对照实验,发现肉苁蓉能在一定程度上减缓海马体积变化,降低血清 T-tau、TNF- α 、IL-1 β 的水平发挥潜在的神经保护作用,不仅提高中度痴呆患者的认知能力和日常生活能力,还能缩短住院时间^[33-34]。

2.2.3 淫羊藿 淫羊藿性甘温,入肝肾经,擅补肾阳。主要成分黄酮类化合物,研究最多的提取物淫羊藿苷 (icariin, Ica) 被认为是主要的药理活性成分之一^[35]。除心血管、免疫、肿瘤等方面存在一定的药理学活性外,在神经系统方面也具有广阔的研究前沿,具有改善抗痴呆、缺血性脑损伤、抗抑郁、抗衰老等作用^[36]。罗勇通过给 AlCl₃ 诱导痴呆大鼠连续 Ica 灌胃 3 个月,发现 Ica 可以降低海马内 AChE 表达,抑制胆碱乙酰转移酶 (cholineacetyltransferase, ChAT) 表达下降,增加大鼠脑内 Na⁺-K⁺-ATPase、Ca²⁺-ATPase 活性,促进大鼠脑内胆碱能神经功能和能量代谢紊乱的恢复^[37-38]。Ica 还通过干预海马脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BD-NF) /细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) /CREB 信号通路,上调 Bcl-2/Bax 比值、BDNF mRNA 和蛋白的表达、ERK 和 CREB mRNA、p-ERK1/2、p-Akt 和 p-CREB 的水平,下调 Caspase-3 蛋白表达,缩短 Morris 水迷宫实验中大鼠逃避潜伏期、T1~T3 段活动路程长度、累积不动时间,改善大鼠损伤的认知功能^[38-40]。此外, Ica 参与激活 BDNF /酪氨酸激酶受体 (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 介导蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) /Raf-1 / ERK 信号通路,进而增强 NMDA 受体效应^[41]。不仅如此, Ica 对大鼠神经元的突触损伤也有一定修复作用,增加海马神经元树突棘数目,上调 PSD95 及 GluN1 蛋白的表达,减少 A β 含量^[42-43]。

2.3 豁痰开窍

2.3.1 远志 远志性温,味苦辛,入心肾肺经,具有安神益智、交通心肾、祛痰、消肿的功效。在中枢神经系统具有多方面保护潜力,常用于治疗记忆障碍、失眠和神经衰弱。已被证明,对于痴呆的分子具有多重保护机制,例如抗 A β 聚集、抗 Tau、抗炎、抗氧化剂、增强中枢胆碱能系统、抗神经元凋亡,促进神经元增殖^[44]。WANG L 在 APP/PS1 转基因痴呆小鼠实验中发现,远志提取物 (polygala tenuifolia extract, PTE) 可防止 A β 25-

35 诱导的海马区的神经元凋亡、线粒体膜电位的丧失以及 SH-SY5Y 细胞中 Caspase-3、Caspase-9 的激活, 逆转空间学习和记忆缺陷^[45]。PARK C H 等发现 PTE 不仅减少了原代培养神经元中谷氨酸(glutamic acid, Glu) 和 APP 的毒性代谢物如 A β 和 APP 的 C 末端片段(CT) 诱导的老鼠神经毒性的影响, 还以剂量依赖性和非竞争性方式增加 ACh 和 ChAT 的水平并降低 AChE 的水平来调节胆碱能系统, 对兴奋性毒性或中枢胆碱能功能障碍相关的神经退行性疾病的神经元死亡和认知障碍具有一定的保护作用^[46-47]。PTE 还显著降低了 IL-1 β 和 MDA 的水平, 并增强了 IL-10 和谷胱甘肽 GSH 的水平以及 SOD 的活性。此外, 用 PTE 还能增加了海马中 BDNF 和 TrkB 的蛋白和 mRNA 表达, 通过抑制神经炎症和氧化应激、调节 BDNF 和原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin-receptor kinase, TrkB) 信号通路来改善 d-半乳糖/NaNO₂ 诱导的小鼠学习和记忆障碍^[47-48]。LIU Y 通过建立双侧颈总动脉闭塞的认知障碍模型和将原代大鼠海马神经元暴露于缺氧和低血糖的体外模型, 发现含 PTE 的汤剂不仅降低了海马体中的 A β 聚集体和自噬相关蛋白 ATG5 和 ATG12, 在体外实验中还增加了这些神经元的存活数量, 并减少 A β 1-40 和 A β 1-42、自噬相关蛋白的 Beclin-1 和 LC3-II、和 APP 分泌 BACE1 和 PS-1 的蛋白水平, 且 A β 聚集体与上述蛋白水平呈正相关, 促进缺氧缺血性损伤认知功能的恢复^[49]。PTE 增强了大鼠海马齿状回中的突触传递诱导长时程增强效应(long-term potentiation, LTP), 促进磷酸化 ERK、CREB 和突触蛋白-1 激活 MAPK 级联反应, 增强 BDNF 水平来改善海马依赖性学习和记忆^[50]。PTE 增加了海马 CA1 区 nestin/BrdU- 和 Tuj1/BrdU- 双阳性细胞的百分比, 促进了神经元前体细胞 HiB5 的神经轴突生长, 使神经干细胞增殖^[51]。PTE 还以剂量依赖的方式影响了 A β 25-35 诱导的轴突萎缩, 增加轴突长度, 抑制诱导的细胞损伤^[52]。

2.3.2 石菖蒲 石菖蒲辛苦燥温通, 归心、胃经, 擅开窍醒神、宁神益智。石菖蒲的有效成分包括挥发油、 β -细辛醚、去油水煎液和 α -细辛醚, 其抗痴呆的作用主要是通过抑制 APP 的聚集和纤维形成、保护脑组织这两方面实现的。邓敏贞发现石菖蒲挥发油可减少 APP/PS1 双转基因小鼠中 A β 40 和 GFAP 表达^[53]。陈嘉采用树脂技术和柱层析技术分离获得的石菖蒲水提取物, 可以发挥抗氧化作用降低 D-半乳糖诱导痴呆模型海马细胞死亡率, 升高脑内 SOD 含量, 降低 MDA 水平, 对抗自由基的生成, 保护脑细胞, 从而改善学习记忆能力^[54-55]。

2.4 活血化瘀

2.4.1 当归 当归性辛甘温, 入肝、心、脾经, 擅补血活血、化瘀止痛之功。主要化学成分包括挥发油、有机酸、多糖和黄酮等。研究发现, 当归提取物(Angelica sinensis extract, ASE) 通过激活 BDNF/TrkB/CREB 通路降低 AChE 水平并增加痴呆大鼠的 ACh 和 chAT 水平。抗氧化应激方面, ASE 增加 SOD 和过氧化氢酶(catalase, CAT) 的活性, 降低 MDA 的活性, 抑制 AD 大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达水平和神经元凋亡, 改善痴呆大鼠海马 CA1、CA3 和 DG 区的病理变化和空间学习记忆缺陷, 且 ASE 的神经保护作用可被 K252a(TrkB 抑制剂) 逆转^[56]。ASE 通过增加海马中 BDNF 表达及其下游靶标 ERK1/2 和 CREB 蛋白, 抑制 A β 1-42 诱导的神经元丢失和神经炎症反应, 改善认知缺陷^[57-58]。当归注射显著减弱了双侧颈总动脉结扎导致的海马中 BDNF 蛋白、NGF 蛋白和 NGF mRNA 表达, 并与 Morris 水迷宫中的空间学习评分呈正相关, 显著逆转了学习和记忆损害^[59]。还能通过抑制炎症、细胞凋亡和 NF- κ B 信号通路, 有效地逆转了在 A β 诱导的记忆障碍

大鼠模型中观察到的社会行为障碍, 上调海马中胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 和 BDNF 的表达, 抑制炎症、细胞凋亡和 NF- κ B 信号通路^[60]。此外, Park 发现, ASE 在体外和体内实验中均能抑制海马组织中的乙酰胆碱酯酶活性, 减弱海马中 A β (1-42) 蛋白诱导的星形胶质细胞活化以及海马 CA3 区和 Meynert 基底核的胆碱能神经元损伤, 说明当归提取物可通过介导乙酰胆碱酯酶抑制和神经保护活性, 显著减轻东莨菪碱和 A β (1-42) 蛋白诱导的记忆障碍^[61]。

2.4.2 银杏叶 银杏叶性甘苦涩平, 擅活血化瘀、化浊降脂。现代医学将其提取物制成片剂、滴丸、注射剂广泛应用于临床。已知 Akt/mTOR 通路可促进神经生长因子诱导的神经可塑性, 研究者发现银杏叶提取物(Ginkgo biloba extract, GBE) 可干预该通路的传导, 诱导 1 型胰岛素样生长因子受体(Type 1 insulin-like growth factor receptor, IGF1R) (靶向位点 Tyr1135/Tyr1136)、Akt(Ser473)、结节性硬化复合蛋白 2(tuberous sclerosis compound 2, TSC2) (Ser939)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) (Ser2448)、磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN) (Ser380) 和 GSK3 β (Ser9) 磷酸化的增加, 促使 2D 和 3D 培养模型中的神经轴突生长, 其效果与 NGF 相当^[62]。此外, GBE 还能干预痴呆大鼠 NF- κ B 通路减少神经细胞凋亡, 减少胶质细胞分泌的炎症因子的表达, 如促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和抗炎因子 IL-4、IL-10 和 TNF- β ^[63-64]。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy) 可诱导 tau 在大鼠海马和前额叶皮层中最常见的 PP2Ac 和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 靶向位点 Thr231、Ser262、Ser396 和 Ser404 处过度磷酸化和氧化损伤, GBE 的干预可显著拮抗其过度磷酸化, 发挥抗氧化活性, 上调了突触相关蛋白 PSD95 和突触蛋白 1 的表达挽救了 HHcy 诱导的空间记忆缺陷^[65]。Beck 通过基线功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 数据监测特定任务激活的区域中的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD) 反应发现, GBE 临床应用安全且耐受性良好, 相比安慰剂可显著提高认知灵活性, 提高了处理效率, 改善反应抑制^[66]。此外, 银杏叶在多项临床试验中表现出对认知障碍患者的症状改善的有效性, 疗效与多奈哌齐相当^[67], 且不增加血管事件的发生率^[68]。对于非痴呆患者, GBE 还可改善运动耐力表现, 提升耗氧量和血液抗氧化能力^[69], 可改善脑血管供血供氧, 可进一步研究其对 VD 的预防作用。银杏叶含有的有效成分能多靶点多途径调控 VD 相关的基因和信号转导通路发挥治疗作用。

3 小结与展望

VD 为本虚标实之证, 治宜攻补兼施, 本文基于“脾肾亏虚、痰瘀互结”的理论基础, 采用补气健脾、益肾填髓、豁痰开窍、活血化瘀的治疗策略, 使阴平阳秘, 髓脑充养, 神得其养, 保持思维敏捷、智慧生生不息。但也需临床随证加减、审证求因, 方可取得理想疗效。

综上, 近年中医药在 VD 治疗和预防方面做了大量的研究工作, 以上研究只是冰上一角, 却足以见识到中医药在治疗和预防 VD 方面具有的优势, 通过多靶点、多途径的治疗特点, 从调节胆碱能神经介质、抑制 A β 形成和 tau 蛋白磷酸化、减轻炎症反应、保护神经元等多方面介入改善认知障碍。但研究中仍可见不足之处, 例如动物模型标准不一、检测指标、机制重复单一、缺乏系统深入地研究等。期待未来的研究多结合中医基础

与临床,开展多中心、大样本、双盲的 RCT 试验,从病与证的角度建立标准化模型,进行深入系统的多分子信号转导通路研究,突出中医特色、创新思维,在继承基础上的开拓发展,不断实践,提高科研的标准化与科学化,为进一步发展中医药在治疗 VD 的优势助力。

参考文献

- [1] WOLTERS F J, IKRAM M A. Epidemiology of vascular dementia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(8): 1542–1549.
- [2] 闵冬雨,刘勇明,谢思梦,等.基于脂质代谢异常探析从痰论治阿尔茨海默病作用机理[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9): 17–20.
- [3] 陈永斌.血瘀证与血小板活化关联的研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004(11): 70–72.
- [4] QIN R R, ZHU H, WANG F, et al. Platelet activation in diabetic mice models: the role of vascular endothelial cell-derived protein disulfide isomerase-mediated gp1b/IIIa receptor activation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(16): 6358–6370.
- [5] 易亚乔,方锐,葛金文,等.基于数据挖掘的历代医家痴呆相关病症用药规律分析[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(16): 3376–3381.
- [6] 柏冬志,东方,唐文婷,等.黄芪多糖药理作用的研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2014, 27(1): 103–106.
- [7] HUANG YUNGCHENG, TSAY HUEYJEN, LU MEIKUANG, et al. Astragalus membranaceus-polysaccharides ameliorates obesity, hepatic steatosis, neuroinflammation and cognition impairment without affecting amyloid deposition in metabolically stressed appsw/ps1de9 mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2746.
- [8] 赵亚鑫,董婉婷.黄芪多糖对血管性痴呆大鼠空间记忆和海马 NMDAR1 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(11): 2722–2724.
- [9] 单铁强,单铁英,高立威,等.黄芪提取物对老年痴呆大鼠 NF- κ B 和 I κ B- α 蛋白表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(7): 802–804.
- [10] 单铁英,高立威,董洋,等.黄芪提取物对老年痴呆大鼠海马区 COX-2 和 iNOS 表达的影响[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(10): 1859–1861, 1889.
- [11] 宋亚娟,陈胜强,李守霞,等.黄芪颗粒对老年痴呆大鼠海马区血脑屏障转运相关蛋白的影响[J]. *职业与健康*, 2021, 37(3): 323–325, 329.
- [12] 刘敏,王银龙,单铁英,等.黄芪颗粒对老年痴呆大鼠基质金属蛋白酶 2-9 及钙蛋白酶活性的影响[J]. *职业与健康*, 2020, 36(8): 1038–1041.
- [13] 王春璇,马景红,单铁英,等.口服黄芪颗粒对老年痴呆大鼠基质金属蛋白酶-9 和 Occludin 表达的影响[J]. *职业与健康*, 2020, 36(19): 2632–2635.
- [14] 韩怀钦,刘俊彤,许楠,等.黄芪注射液改善血管性痴呆小鼠认知功能的研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(2): 156–160.
- [15] HUANG X, LI N, PU Y Q, et al. Neuroprotective effects of ginseng phytochemicals: recent perspectives [J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2939.
- [16] ZHU J D, WANG J J, ZHANG X H, et al. Panax ginseng extract attenuates neuronal injury and cognitive deficits in rats with vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Neural Regeneration Research*, 2018, 13(4): 664–672.
- [17] ZHANG G Z, LIU A L, ZHOU Y B, et al. Panax ginseng ginsenoside-r_{g2} protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(3): 441–448.
- [18] CUI J, SHAN R, CAO Y Q, et al. Protective effects of ginsenoside r_{g2} against memory impairment and neuronal death induced by a β 25–35 in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113466.
- [19] WAN L, CHENG Y F, LUO Z Y, et al. Neuroprotection, learning and memory improvement of a standardized extract from renshen Shouwu against neuronal injury and vascular dementia in rats with brain ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 165: 118–126.
- [20] 李根林,张露露,吴宿慧,等.基于脑内能量调节的人参对东莨菪碱致痴呆小鼠记忆障碍改善作用[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(1): 99–104.
- [21] HU Y R, XING S L, CHEN C, et al. Codonopsis pilosula polysaccharides alleviate a β 1–40-induced p ϵ 12 cells energy dysmetabolism via cd38/nad⁺ signaling pathway [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 18(3): 208–221.
- [22] WAN L, ZHANG Q, LUO H B, et al. Codonopsis pilosula polysaccharide attenuates a β toxicity and cognitive defects in app/ps1 mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13422–13436.
- [23] 李佳瑛,景永帅,张丹参.白术在老年痴呆与认知障碍相关疾病的药理作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(6): 468–469.
- [24] ZHOU X B, ZHANG Y X, JIANG Y Q, et al. Poria cocos polysaccharide attenuates damage of nervous in alzheimer's disease rat model induced by d-galactose and aluminum trichloride [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(8): 727–737.
- [25] SUN Y F, LIU Z Q, PI Z F, et al. Poria cocos could ameliorate cognitive dysfunction in app/ps1 mice by restoring imbalance of a β production and clearance and gut microbiota dysbiosis [J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(5): 2678–2690.
- [26] 陆连第,段伟松,赵玉,等.黄精多糖对血管性痴呆模型大鼠干预作用的实验研究[J]. *中药材*, 2018, 41(9): 2212–2215.
- [27] 成威,李友元,邓洪波,等.黄精多糖对痴呆小鼠海马线粒体超微结构的影响[J]. *中南药学*, 2014, 12(10): 969–972.
- [28] 未小明.黄精对血管痴呆模型大鼠认知功能的保护作用及机制的研究[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(19): 1–4.
- [29] 杨晶莹,肖移生,姜劫琳,等.黄精丸对阿尔茨海默病大鼠大脑的抗氧化作用及 A β (1–42), APP 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(6): 32–38.
- [30] 陈静,唐秀松,吴林,等.基于网络药理学探讨肉苁蓉治疗血管性痴呆的作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 156–159, 280–281.
- [31] CHOI JIN GYU, MOON MINHO, JEONG HYUN UK, et al. Cistanche herba enhances learning and memory by inducing nerve growth factor [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2): 652–658.
- [32] CHEN J, ZHOU S N, ZHANG Y M, et al. Glycosides of cistanche improve learning and memory in the rat model of vascular dementia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(7): 1234–1240.
- [33] LI N, WANG J P, MA J, et al. Neuroprotective effects of cistanche herba therapy on patients with moderate alzheimer's disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 103985.
- [34] 黄惠莲,陈莉.肉苁蓉总苷对血管性痴呆病人认知功能和血清 p-tau 蛋白表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(8): 1248–1250.
- [35] LI Y J, YANG Q, YU Y. A network pharmacological approach to investigate the mechanism of action of active ingredients of epimedium herba and their potential targets in treatment of alzheimer's disease [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: 926295.
- [36] 高宁辛,马宇昕,王淑美,等.淫羊藿苷对阿尔茨海默病的改善作用及机制研究进展[J]. *广东化工*, 2018, 45(1): 104–105.
- [37] 罗勇,聂晶,龚其海,等.淫羊藿苷减轻铝诱导的大鼠学习记忆减退并增强皮质及海马 Na⁺–K⁺–ATPase、Ca²⁺–ATPase 活性[J]. *中药药理与临床*, 2008(3): 24–25.
- [38] 刘运琴,刘燕芹,戡汉斌,等.淫羊藿苷对精神分裂症模型大鼠

- 认知功能的改善作用及机制[J]. 中国药房, 2021, 32(7): 812-818.
- [39] 李菲 蔡锐 刘波 等. 淫羊藿苷调节海马BDNF通路减轻血管性痴呆大鼠的学习记忆障碍[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(8): 489-493.
- [40] 蒋淑君 杨丽娟 许勇 等. 淫羊藿总黄酮对痴呆模型大鼠学习记忆功能及Bcl-2、Bax蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(23): 3429-3432.
- [41] 陈静 高瑜 夏海建 等. 淫羊藿苷调节大鼠脑内N-甲基-D-天冬氨酸受体分子机制研究[J]. 中国药业, 2020, 29(11): 18-21.
- [42] 方丽媛 王平 谭爱华 等. 淫羊藿苷和固本方改善肾虚型老年痴呆模型鼠海马神经元突触损伤[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3341-3345.
- [43] 方丽媛 王平 谭爱华 等. 淫羊藿苷和固本方对肾虚型老年痴呆大鼠行为及病理学的作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5322-5326.
- [44] DENG X X, ZHAO S P, LIU X Q, et al. Polygala tenuifolia: a source for anti-alzheimer's disease drugs[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 410-416.
- [45] WANG L, JIN G F, YU H H, et al. Protective effects of tenuifolin isolated from polygala tenuifolia wild roots on neuronal apoptosis and learning and memory deficits in mice with alzheimer's disease[J]. Food & function, 2019, 10(11): 7453-7460.
- [46] PARK CHEOL HYOUNG, CHOI SE HOON, KOO JA-WOOK, et al. Novel cognitive improving and neuroprotective activities of polygala tenuifolia wild root extract, bt-11[J]. J Neurosci Res, 2002, 70(3): 484-492.
- [47] ZHANG D, WANG X, LI R, et al. Extract of the aerial part of polygala tenuifolia attenuates d-galactose/nano2-induced learning and memory impairment in mice[J]. Planta Med, 2020, 86(18): 1389-1399.
- [48] WANG X, ZHANG D, SONG W H, et al. Neuroprotective effects of the aerial parts of polygala tenuifolia wild extract on scopolamine-induced learning and memory impairments in mice[J]. Biomed Rep, 2020, 13(5): 37.
- [49] LIU Y, HUANG X B, CHEN W Q, et al. The effects of yuan-zhi decoction and its active ingredients in both in vivo and in vitro models of chronic cerebral hypoperfusion by regulating the levels of $\alpha\beta$ and autophagy[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: 6807879.
- [50] XUE W, HU J F, YUAN Y H, et al. Polygalasaponin xxxii from polygala tenuifolia root improves hippocampal-dependent learning and memory[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(9): 1211-1219.
- [51] HYUN JU PARK, KIWON LEE, HWON HEO, et al. Effects of polygala tenuifolia root extract on proliferation of neural stem cells in the hippocampal cal region[J]. Phytother Res, 2008, 22(10): 1324-1329.
- [52] NAITO RIE, TOHDA CHIHITO. Characterization of anti-neurodegenerative effects of polygala tenuifolia in α beta(25-35)-treated cortical neurons[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(9): 1892-1286.
- [53] 邓敏贞 黄丽平 马阮昕 等. 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷通过调节PI3K/Akt/mTOR通路对痴呆模型APP/PS1双转基因小鼠的 $\alpha\beta$ (40)和GFAP的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 92-95.
- [54] 陈嘉 顾丰华 刘翔 等. 石菖蒲水提取物SIPI-SCPd改善D-半乳糖诱导的痴呆模型小鼠学习记忆的研究[J]. 世界临床药物, 2013, 34(1): 21-25 40.
- [55] 蒋征奎 李晓 陈卓. 石菖蒲挥发油对链脲佐菌素致大鼠痴呆模型学习记忆能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(2): 263-265.
- [56] QIAN DU, XIAOYU ZHU, JIERU SI. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in alzheimer's disease rat through activating bdnf/trkb/creb pathway[J]. Experimental Biology and Medicine, 2020, 245(1): 1-10.
- [57] CHOI MINJI, LEE YOUNGHYURK, CHO SEUNG-HUN. Angelica tenuissima nakai ameliorates cognitive impairment and promotes neurogenesis in mouse model of alzheimer's disease[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(5): 378-384.
- [58] SHEN J, ZHANG J J, DENG M, et al. The antidepressant effect of angelica sinensis extracts on chronic unpredictable mild stress-induced depression is mediated via the upregulation of the bdnf signaling pathway in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 7434692.
- [59] ZHENG P, ZHANG J J, LIU H X, et al. Angelica injection reduces cognitive impairment during chronic cerebral hypoperfusion through brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor[J]. Curr Neurovasc Res, 2008, 5(1): 13-20.
- [60] DUAN M H, WANG L N, JIANG Y H, et al. Angelica sinensis reduced $\alpha\beta$ -induced memory impairment in rats[J]. J Drug Target, 2016, 24(4): 340-347.
- [61] SE JIN PARK, JUN MAN JUNG, HYUNG EUN LEE, et al. The memory ameliorating effects of inn-176, an ethanolic extract of angelica gigas, against scopolamine- or $\alpha\beta$ 1-42-induced cognitive dysfunction in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(2): 611-620.
- [62] LEJRI IMANE, GRIMM AMANDINE, ECKERT ANNE. Ginkgo biloba extract increases neurite outgrowth and activates the akt/mTOR pathway[J]. PLoS One, 2019, 14(12): 0225761.
- [63] ZHANG L D, MA L, ZHANG L, et al. Hyperbaric oxygen and ginkgo biloba extract ameliorate cognitive and memory impairment via nuclear factor kappa-b pathway in rat model of alzheimer's disease[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(22): 3088-3093.
- [64] LUO chen, FAN Lihong, ZHANG hua, et al. Effects of ginkgo biloba extract on the cognitive function and expression profile of inflammatory factors in a rat model of hemorrhagic stroke[J]. Neuroreport, 2018, 29(15): 1239-1243.
- [65] ZENG K, LI M Z, HU J C, et al. Ginkgo biloba extract ebg761 attenuates hyperhomocysteinemia-induced ad-like tau hyperphosphorylation and cognitive impairment in rats[J]. Curr Alzheimer Res, 2018, 15(1): 89-99.
- [66] STEFANIE M. BECK, HANNES RUGE, CHRISTOPH SCHINDLER, et al. Effects of ginkgo biloba extract ebg 761 on cognitive control functions, mental activity of the prefrontal cortex and stress reactivity in elderly adults with subjective memory impairment - a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental[J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(3): 227-242.
- [67] MAZZA M, CAPUANO A, BRIA P, et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(9): 981-985.
- [68] LI S S, ZHANG X J, FANG Q, et al. Ginkgo biloba extract improved cognitive and neurological functions of acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(4): 189-197.
- [69] SADOWSKA-KRĘPA EWA, KŁAPCINSKA BARBARA, POKOŁA ILONA, et al. Effects of six-week ginkgo biloba supplementation on aerobic performance, blood pro/antioxidant balance, and serum brain-derived neurotrophic factor in physically active men[J]. Nutrients, 2017, 9(8): 803-811.