



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.005

· 综述与讲座 ·

治疗血管性认知障碍的中药有效成分研究进展

凌佳 张宗奇 李清华 陈斌宾 俞晓飞

【摘要】 血管性认知障碍(VCI)是一组以血管因素为主导,同时至少有1个认知域障碍的临床综合征。目前临床上尚无明确可治疗VCI的药物,一般用治疗阿尔茨海默病(AD)的药物来治疗血管性痴呆(VD)。因此,探索能有效预防、治疗VCI的药物具有重要意义。近年来,国内外学者针对中药有效成分治疗VCI进行了深入研究,本文对银杏叶、人参、石菖蒲、川芎、淫羊藿、红景天、丹参、葛根等中药有效成分治疗VCI的相关研究进展进行综述。

【关键词】 血管性认知障碍; 中药有效成分

【中图分类号】 R749.1 **【文献标识码】** A

血管性认知障碍(VCI)是指由脑血管疾病(大血管或动脉粥样硬化性血栓栓塞性疾病、小血管疾病、出血、灌注不足)或其他血管危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症等)导致的临床卒中或亚临床血管性脑损伤,同时至少有1个认知域的认知障碍,且以血管疾病为主导地位的临床综合征,包括血管轻度认知障碍(VaMCI)和血管性痴呆(VD)。VD是仅次于阿尔茨海默病(AD)的第二大痴呆,这两种痴呆可同时发生,称为混合性痴呆^[1]。VCI的发病机制尚不明确,可能与氧化应激、炎症反应、胆碱能系统损伤、神经元凋亡、内皮功能障碍和损伤等有关^[2]。目前尚无明确治疗VCI的药物^[3]。中医药是重要的医学瑰宝,近年来国内外学者针对中药有效成分治疗VCI进行了深入研究。本文现对银杏叶、人参、石菖蒲、川芎、淫羊藿、红景天、丹参、葛根等几种主要中药的有效成分治疗VCI的相关研究进展综述如下。

一、银杏叶

银杏叶为银杏科植物银杏的干燥叶子,性甘、苦、

涩、平,归心、肺经,具有活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘、化浊降脂的功效。现代药理学研究显示黄酮醇苷类(槲皮素、山柰酚、异鼠李素的单、双、三糖苷等)和萜类内酯(二萜内酯类银杏内酯A、B、C、J、M、K等和倍半萜内酯衍生物白果内酯)为银杏叶的主要药物成分^[4]。

1. 银杏叶提取物 EGb761

银杏叶提取物 EGb761 由德国研发,包含黄酮类(24%)、萜类内酯(6%)、原花青素类(7%)、儿茶素类(2%)、有机酸类(13%)和有害银杏酸(<5 ppm)等。多项研究表明,EGb761可改善认知障碍,且可显著改善轻度遗忘性认知障碍和降低抑郁程度^[5-6]。亚洲神经认知障碍临床专家组(ASCEND)发布的关于银杏叶提取物 EGb761 共识^[7]、《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》^[8]推荐银杏叶提取物 EGb761 的治疗剂量为240 mg/d,有助于延缓轻度认知障碍发展为痴呆,并可治疗轻、中度VD患者。

2. 银杏酮酯

银杏酮酯原料药是我国二类新药,比EGb761的质量标准更高^[4],银杏酮酯分散片包含黄酮苷(44%)、萜内酯(10%)、银杏内酯B(2.5%)和有害银杏酸(<2 ppm)等。一项随机对照临床试验证实,银杏酮酯分散片可改善急性缺血性卒中后患者的日常生活能力,具有一定的延缓卒中后患者认知功能下降的作用^[9]。

3. 银杏内酯 B

萜类内酯是银杏叶中独特的天然化合物,其中银

基金项目:上海市中医重点专科培育项目(沪卫中管[2019]7号);上海市浦东新区中医联合体建设项目(PDZY-2019-0601);全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]128号);浦东新区“国家中医药发展综合改革试验区”建设项目(PDZY-2019-0403)

作者单位:200120 上海市浦东新区合庆社区卫生服务中心(凌佳、陈斌宾);上海中医药大学附属曙光医院神经内科 神经病学研究所(张宗奇、俞晓飞);上海市浦东医院神经内科(李清华)

通讯作者:俞晓飞, E-mail: doctorxiaoyu@sina.com

杏内酯 B 及其制成品为银杏叶的创新药物^[4]。研究表明,银杏内酯 B 通过增强磷酸化的蛋白激酶 B (Akt) 和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 的表达,促进脑白质病变引起的少突胶质前体细胞的分化及少突胶质细胞的存活,减少少突胶质细胞髓磷脂的丢失,从而改善脑白质病变大鼠的学习记忆能力^[10]。

4. 白果内酯

白果内酯对改善认知障碍也具有一定作用。白果内酯通过对下丘脑-垂体-肾上腺轴作用,长期使用可改善轻度应激引起的抑郁样行为和认知功能障碍^[11]。

二、人参

人参为五加科植物人参的根和根茎,性甘、微苦、微温,归脾、肺、心、肾经,具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智的功效。人参中含有多种化学成分,包括皂苷类、多糖类、黄酮类、有机酸类及挥发油类等,其中的主要活性成分且研究最多的是人参皂苷类,可分为齐墩果酸 (OA) 类 (Ro)、原人参醇 (PPD) 类 (Ra1、Ra2、Ra3、Rb1、Rb2、Rb3、Rc、Rd、Rg3、Rh2、Rs1、Rs2)、原人参三醇 (PPT) 类 (Re、Rf、Rg1、Rg2、Rh1、Rh3、Rf1)^[12]。

1. 人参提取物

人参提取物包含 30.1% Rb1、13.9% Rb2、14.4% Rc、6.1% Rd、13.9% Re、4.7% Rf、11.5% Rg1、2.6% Rg2 和 2.8% Rg3。在慢性脑灌注不足 VD 大鼠模型中,应用人参提取物 PGE 治疗 8 周后,呈剂量依赖性改善了 VD 大鼠的学习和记忆能力,并通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和下调促凋亡蛋白 Bax 的表达,增加 VD 大鼠大脑中血管内皮生成因子 (VEGF) 和血管生成碱性成纤维细胞生长因子 (BFGF) 的表达,降低乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性,升高胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 活性,减少海马 CA3 区胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 免疫反应细胞,减少海马区细胞凋亡,从而起到保护神经的作用^[13]。

2. 人参皂苷 Rg1

人参皂苷 Rg1 可恢复衰老小鼠海马和前额叶皮层中成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 和脑源性神经生长因子 (BDNF) 的表达,并激活 Akt、Bcl-2 和酪氨酸受体激酶 B (TrkB),抑制半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase3) 的表达,从而改善认知障碍^[14]。人参皂苷 Rg1 可调节胆碱能系统,增加前额叶皮层和海马中 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ n AChR) 蛋白表达,从而改善认知障碍^[15]。

3. 人参皂苷 Rd

人参皂苷 Rd 在缺氧葡萄糖剥夺/复氧 (OGD/R)

小鼠模型中通过恢复乙酰化组蛋白 H3 (Ac-H3) 和组蛋白脱乙酰酶 (HDAC2) 之间的水平,提高小鼠海马和前额叶皮质神经元存活和 BDNF 表达,从而改善学习和记忆行为^[16]。

4. 人参皂苷化合物 K

人参皂苷化合物 K 是原人参二醇皂苷的主要代谢产物,通过增强 Akt 活性,提高 pSer9-糖原合酶激酶 3 β (pSer9-GSK3 β) 和胰岛素降解酶 (IDE) 表达,从而减轻 VD 大鼠海马中 β -淀粉样蛋白₁₋₄₂ (A β ₁₋₄₂) 沉积并改善认知障碍^[17]。

三、石菖蒲

石菖蒲为天南星科植物石菖蒲的根茎,性辛、苦、温,归心、胃经,具有开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃功效。石菖蒲主要包含挥发油类、多糖类、氨基酸等化学成分,挥发油中 α -细辛醚和 β -细辛醚含量最高^[18]。

1. α -细辛醚

α -细辛醚可维持海马中谷氨酸水平和调节 γ -氨基丁酸 (GABA) 及相关蛋白的表达,从而改善学习功能和认知障碍^[19]。

2. β -细辛醚

Saki 等^[20]采用 β -淀粉样蛋白诱导大鼠记忆力减退,建立老年痴呆模型,研究表明 β -细辛醚以剂量依赖 (25 mg/kg 和 50 mg/kg) 的方式显著提高抗氧化作用的超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 水平,并可减轻脑神经元损伤,但 β -细辛醚对正常大鼠无明显作用。

四、川芎

川芎是伞形科植物川芎的根茎,性辛,温,归肝、胆、心包经,具有活血行气,祛风止痛的功效。川芎包括酚类和有机酸类、苯甲酸类化合物、生物碱类、多糖类四大活性成分。其中生物碱类川芎嗪是其活性成分,藁本内酯、川芎内酯 A 是川芎有机溶剂提取物中含量最高的两种苯酞类物质^[21]。

1. 川芎嗪

Zhao 等^[22]采用双侧颈总动脉闭塞 (BCCAO) 大鼠及缺氧葡萄糖剥夺 (OGD) PC12 细胞建立 VD 大鼠和细胞模型,结果显示,川芎嗪可下调促凋亡的单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、同型半胱氨酸 (Hcy),上调 BDNF,降低线粒体相关的凋亡通路 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 的表达,减少 PC12 细胞凋亡,从而起到神经保护作用。

2. 川芎挥发油

川芎挥发油 (主要成分洋川芎内酯 A 和藁本内酯) 能降低 VCI 小鼠脑内的单胺氧化酶 (MAO) 及

AchE 水平,抑制胶质细胞增生,减少炎症因子 TNF- α 和一氧化氮(NO)的释放,明显改善 VCI 小鼠的记忆、学习相关认知障碍^[23]。

五、淫羊藿

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿的叶,性辛、甘、温,归肝、肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿苷(ICA)为淫羊藿主要的化学成分,淫羊藿次苷 II (ICS-II)是 ICA 的主要代谢产物之一^[24-25]。

1. ICA

ICA 可抑制 A β 的生成。在 BCCAO 大鼠模型中研究发现,ICA 通过降低淀粉样前体蛋白(APP)、 β -分泌酶 1(BACE1),增加 IDE 和金属蛋白酶结构域 10(ADAM10),从而降低大鼠中 β -淀粉样蛋白沉积,减轻脑灌注不足引起的认识障碍和神经元的损伤^[26]。

ICA 调节海马胆碱能功能和促进突触可塑性。有关于小鼠颅脑外伤(TBI)的研究表明,大剂量 ICA (150 mg/kg)可通过增强海马中乙酰胆碱(ACh)含量、ChAT mRNA 和蛋白质水平、Ac-H3 蛋白质水平、乙酰化组蛋白 H4(Ac-H4)蛋白质水平,从而改善海马胆碱能系统,治疗 TBI 所致认知障碍^[27]。小剂量 ICA (30 mg/kg 和 10 mg/kg)能上调脑神经营养因子,促进突触的可塑性,增强运动功能和识别指数,但对脑损伤或神经元死亡没有保护作用^[28]。

2. ICS-II

ICS-II 可抑制 β -淀粉样蛋白的沉积,增强 BDNF、TrkB、Akt 和 CREB 磷酸化的表达,从而减轻认知障碍^[29]。ICS-II 还可改善慢性脑灌注不足(CCH)大鼠海马 CA1 区神经元的损伤^[30]。

六、红景天

红景天是景天科植物大花红景天的干燥根和根茎,性甘、苦、平,归肺、心经,具有益气活血,通脉平喘的作用。红景天含有生物碱、黄酮类、糖苷类、苯酚类化合物等多种成分,其中红景天苷是临床应用和药理研究最多的一种化合物^[31]。红景天苷可抗氧化,研究表明,红景天苷(30 mg/kg, 8 周)可改善 VD 大鼠的空间学习和记忆认知障碍,可能与抗氧化应激有关,可调节 SOD 和丙二醛(MDA)水平,以及抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路来抑制 Caspase-3 介导的细胞凋亡^[32]。

七、丹参

丹参为唇形科植物丹参的根和根茎,性苦,微寒,归心、肝经,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血

消痛的功效。丹参含有丹参酮类、隐丹参酮、酚酸类等多种化学成分,丹参酮类是主要的有效成分之一,包含丹参酮 II A、丹参醇等,酚酸类的主要的活性单体是丹酚酸 A 和丹酚酸 B^[33]。

1. 丹参酮 II A

丹参酮 II A 能够改善 VD 大鼠的学习和记忆功能,并且联合间充质干细胞(MSCs)更能减弱 Tau 磷酸化和增强中枢胆碱能系统的活性,减轻大鼠海马中活性氧簇(ROS)的产生和增强 T-SOD 活性,通过上调 Bcl-2 的表达、下调 Bax 的表达来抑制海马神经元凋亡^[34-35]。

2. 丹参醇

研究表明丹参醇可抑制白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α mRNA 的表达,抑制 Ste20 样激酶 1(MST1)和下游转录因子 p-FOXO3 的表达,从而改善 VD 大鼠的工作记忆,抑制 LPS 诱导的海马神经元凋亡^[36]。

3. 丹酚酸 B

丹酚酸 B 通过提高胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的水平和 p-Akt 的表达途径,改善 VD 大鼠的记忆障碍,使 CA1 区域的神经元的形态更紧密,从而减少海马 CA1 区的细胞凋亡^[37]。

丹酚酸 B 还有利于血管的生成和重塑。丹酚酸 B 通过上调转录激活因子 3(STAT3)磷酸化蛋白的表达,提高脑小血管疾病大鼠 VEGF 和 VEGF 受体 2 蛋白的表达,从而恢复脑小血管疾病大鼠的认知障碍和促进血管的生成及重塑^[38]。

八、葛根

葛根为豆科植物野葛的根,性甘、辛、凉,归脾、胃经,具有解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经活络、解酒毒的功效。葛根主要化学成分有葛根素、葛根素木糖甙、大豆黄酮^[39]。Wang 等^[40]研究发现葛根素通过上调 VD 大鼠海马中甲基-CpG 结合蛋白 2(MeCP2)磷酸化(pMeCP2),干扰 BDNF 的水平和分泌,保护脑神经,改善 VD 大鼠的海马神经元形态,增强学习记忆能力。

除了上述中药外,尚有其他中药有效成分也在开展 VCI 治疗相关研究,如厚朴酚、三七皂苷、山茱萸环烯醚萜苷、黄芩苷、黄芪多糖、续断提取物、黄连等,然而目前对这些药物的深入研究相对较少,故在此不一一列举。

综上,VCI 是缓慢进展性疾病,发病机制不明确,治疗方面存在一定困难。中医药是人类宝贵的财富,中医药的研究日趋现代化、科学化、创新化,中药具有

多靶点、多途径的作用特点,为防治 VCI 及延缓 VD 发生带来了一定希望。但中药有效成分复杂多样,血脑屏障通透性不同,从中筛选有效治疗 VCI 的药物存在一定的难度。因此,VCI 的药物研究需结合其分子机制进行深入探讨,实现中药有效成分的创新研发,为防治 VCI 开创新的治疗方向。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hort J, Vališ M, Kuča K, et al. Vascular Cognitive Impairment: Information from Animal Models on the Pathogenic Mechanisms of Cognitive Deficits[J]. Mol Sci, 2019, 20(10): 2405.
- [3] Farooq MU, Min J, Goshgarian C, et al. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment[J]. CNS Drugs, 2017, 31(9): 759-776.
- [4] 杨扬, 周斌, 赵文杰. 银杏叶史话: 中药/植物药研究开发的典范[J]. 中草药, 2016, 47(15): 2579-2591.
- [5] Băjenaru O, Prada G, Antochi F, et al. Effectiveness and Safety Profile of Ginkgo Biloba Standardized Extract (EGb761®) in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2021. [Epub ahead of print].
- [6] Spiegel R, Kalla R, Mantokoudis G, et al. Ginkgo biloba extract EGB 761® alleviates neurosensory symptoms in patients with dementia: a meta-analysis of treatment effects on tinnitus and dizziness in randomized, placebo-controlled trials[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1121-1127.
- [7] Kandiah N, Chan YF, Chen C, et al. Strategies for the use of Ginkgo biloba extract, EGB 761®, in the treatment and management of mild cognitive impairment in Asia: Expert consensus[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(2): 149-162.
- [8] 《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗血管性痴呆临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 273-279.
- [9] Li S, Zhang X, 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.
- [10] Huang J, Yang J, Zou X, et al. Ginkgolide B promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation and survival via Akt/CREB/bcl-2 signaling pathway after white matter lesion[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(10): 1198-1209.
- [11] Wu R, Shui L, Wang S, et al. Bilobalide alleviates depression-like behavior and cognitive deficit induced by chronic unpredictable mild stress in mice[J]. Behav Pharmacol, 2016, 27(7): 596-605.
- [12] 宋齐. 人参与化学成分和药理作用研究进展[J]. 人参研究, 2017, 29(2): 47-54.
- [13] Zhu JD, Wang JJ, Zhang XH, et al. Panax ginseng extract attenuates neuronal injury and cognitive deficits in rats with vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(4): 664-672.
- [14] Zhong SJ, Wang L, Gu RZ, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates the cognitive deficits in D-galactose and Aβ1-42-induced aging mice by restoring FGF2-Akt and BDNF-TrkB signaling axis to inhibit apoptosis[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(8): 1048-1055.
- [15] Jin Y, Peng J, Wang X, et al. Ameliorative Effect of Ginsenoside Rg1 on Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment: Role of Cholinergic System[J]. Neurochem Res, 2017, 42(5): 1299-1307.
- [16] Wan Q, Ma X, Zhang ZJ, et al. Ginsenoside Reduces Cognitive Impairment During Chronic Cerebral Hypoperfusion Through Brain-Derived Neurotrophic Factor Regulated by Epigenetic Modulation[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4): 2889-2900.
- [17] Zong W, Zeng X, Chen S, et al. Ginsenoside compound K attenuates cognitive deficits in vascular dementia rats by reducing the Aβ deposition[J]. Pharmacol Sci, 2019, 139(3): 223-230.
- [18] 李冀, 李想, 高彦宇, 等. 中药石菖蒲研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 13-17.
- [19] Li Q, Xu F, Zhang Q, et al. Effect of α-asarone on ethanol-induced

- learning and memory impairment in mice and its underlying mechanism[J]. Life Sci, 2019, 238: 116898.
- [20] Saki G, Eidi A, Mortazavi P, et al. Effect of β-asarone in normal and β-amyloid-induced Alzheimeric rats[J]. Arch Med Sci, 2020, 16(3): 699-706.
- [21] 李海刚, 胡晒平, 周意, 等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(11): 1302-1308.
- [22] Zhao T, Fu Y, Sun H, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. IUBMB Life, 2018, 70(1): 60-70.
- [23] 周雪, 李清, 刘琪, 等. 川芎挥发油防治脂多糖致小鼠血管认知障碍的作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2390-2397.
- [24] 鞠静, 谭人千, 潘宇政. 淫羊藿苷 II 的药理作用研究进展[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 65-69.
- [25] 路宇仁, 陈朕冰, 崔元璐, 等. 淫羊藿苷药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 209-220.
- [26] Li WX, Deng YY, Li F, et al. Icaritin, a major constituent of flavonoids from Epimedium brevicornum, protects against cognitive deficits induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2015, 138: 40-48.
- [27] Zhang ZG, Wang X, Zai JH, et al. Icaritin Improves Cognitive Impairment after Traumatic Brain Injury by Enhancing Hippocampal Acetylation[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(5): 366-371.
- [28] Joo H, Bae J, Lee JS, et al. Icaritin Improves Functional Behavior in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury and Promotes Synaptic Plasticity Markers[J]. Planta Med, 2019, 85(3): 231-238.
- [29] Yin C, Deng Y, Liu Y, et al. Icaritin II Ameliorates Cognitive Impairments Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion by Inhibiting the Amyloidogenic Pathway: Involvement of BDNF/TrkB/CREB Signaling and Up-Regulation of PPARα and PPARγ in Rats[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1211.
- [30] Liu T, He F, Yan J, et al. Icaritin II affects hippocampal neuron axon regeneration and improves learning and memory in a chronic cerebral hypoperfusion rat model[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(3): 826-834.
- [31] 孙许涛, 柳颖, 姜德友, 等. 红景天药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2017, 45(6): 119-122.
- [32] Tian Z, Li Y, Wang G, et al. Therapeutic Effects of Salidroside on Cognitive Ability in Rats with Experimental Vascular Dementia[J]. Bull Exp Biol Med, 2020, 169(1): 35-39.
- [33] 姜雪, 史磊. 丹参活性成分及药理作用研究进展[J]. 药学研究, 2017, 36(3): 166-169.
- [34] Kong D, Liu Q, Xu G, et al. Synergistic effect of tanshinone IIA and mesenchymal stem cells on preventing learning and memory deficits via anti-apoptosis, attenuating tau phosphorylation and enhancing the activity of central cholinergic system in vascular dementia[J]. Neurosci Lett, 2017, 637: 175-181.
- [35] Kong D, Luo J, Shi S, et al. Efficacy of tanshinone IIA and mesenchymal stem cell treatment of learning and memory impairment in a rat model of vascular dementia[J]. Tradit Chin Med, 2021, 41(1): 133-139.
- [36] Yang Y, Wang L, Wu Y, et al. Tanshinol suppresses inflammatory factors in a rat model of vascular dementia and protects LPS-treated neurons via the MST1-FOXO3 signaling pathway[J]. Brain Res, 2016, 1646: 304-314.
- [37] Ma X, Xu W, Zhang Z, et al. Salvianolic Acid B Ameliorates Cognitive Deficits Through IGF-1/Akt Pathway in Rats with Vascular Dementia[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(4): 1381-1391.
- [38] Wang W, Hu W. Salvianolic acid B recovers cognitive deficits and angiogenesis in a cerebral small vessel disease rat model via the STAT3/VEGF signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 3146-3151.
- [39] 张晓娟, 周海纯. 葛根化学成分, 现代药理及临床应用研究进展[J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 124-126.
- [40] Wang HQ, Zhang M, Zhao JX, et al. Puerarin Up-regulates Methyl-CpG Binding Protein 2 Phosphorylation in Hippocampus of Vascular Dementia Rats[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(5): 372-377.

(收稿日期: 2021-07-31)

(本文编辑: 张一冰)