DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.017

基于缺氧及“肺络-心络-脑络”轴系探析新型冠状病毒感染后慢性心力衰竭合并轻度认知功能障碍

邹吉宇[1],臧凝子[1,2],庞立健[2],吕晓东[1]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:新型冠状病毒感染(简称新冠感染)后广泛存在着缺氧环境,并在长时间内伴随着肺系、心系、脑系等各系统并发症,与中医的“久病入络”理论相符。心脏与脑是高耗氧、高耗能器官,在缺氧环境下会直接或间接地导致慢性心衰与轻度认知功能障碍的进展。络脉细微成网、易于留邪,且“络络相通”,新冠感染后肺气不足和缺氧环境下的气血物质乏源营造了“肺络-心络-脑络”轴系“气虚络瘀”的病机特点,因此从中医络病角度探析新冠感染后慢性心力衰竭合并轻度认知功能障碍具有重要意义。

关键词:新型冠状病毒感染;慢性心衰;轻度认知功能障碍;缺氧;“肺络-心络-脑络”
中图分类号:R511;R259.631 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0093-04

Analysis of Chronic Heart Failure Combined with Mild Cognitive Impairment after COVID-19 Based on Hypoxia and “Lung Collateral-Heart Collateral-Brain Collateral” Axis

ZOU Jiyu[1],ZANG Ningzi[1,2],PANG Lijian[2],LYU Xiaodong[1]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang110032,Liaoning,China)

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274440);国家中医药管理局中医络病重点学科建设项目(T0302);辽宁省新冠肺炎疫情防控应急科研攻关定向项目(辽科发〔2022〕28号)

作者简介:邹吉宇(1997-),女,辽宁凌源人,博士在读,研究方向:中医药治疗肺系疾病的基础和临床。
通讯作者:吕晓东(1966-),女,辽宁海城人,主任中医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医肺系疾病基础和临床。E-mail:deanoftcm@126.com。
庞立健(1982-),男,辽宁葫芦岛人,主任中医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医肺系疾病基础和临床。E-mail:hahaya123@126.com。

[26] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:人民卫生出版社,1985.
[27] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:化学工业出版社,1990.
[28] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,1995.
[29] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:化学工业出版社,2000.
[30] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:化学工业出版社,2005.
[31] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010.
[32] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015.
[33] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020.
[34] 曹晖,付静.全国中药炮制经验与规范集成[M].增修本.北京:北京科学技术出版社,2017:190-193.
[35] 中华人民共和国药政管理局.全国中药炮制规范(1988年版)[S].北京:人民卫生出版社,1988.
[36] 马王堆汉墓帛书整理小组.五十二病方[M].北京:文物出版社,1979.
[37] 中医研究院中药研究所.历代中药炮制资料辑要[M].北京:中医研究院中药研究所,1973.
[38] 李本淳,王婧姝,李岩,等.甘草炭炮制工艺及质量标准研究[J].中国现代中药,2022,24(3):510-514.
[39] 杨琳琳,辛洁萍,李千,等.乌梅炭炮制过程中颜色与内在质量的相关性及其炮制终点研究[J].中国药房,2023,34(3):289-293.
[40] 王勃.生地黄炭止血“存性”与制炭工艺相关性研究[D].太原:山西中医药大学,2020.
[41] 石典花,戴衍朋,苏本正,等.侧柏叶“炒炭存性”科学内涵初探[J].中草药,2020,51(23):5963-5971.
[42] 周逸群,李瑞,贺玉婷,等.中药“炒炭存性”炮制共性技术的研究现状及超分子“印迹模板”表征技术的提出[J].中国中药杂志,2019,44(19):4293-4299.
[43] 高明亮,蓝锦珊,单鸣秋,等.中药炭药研究进展与研究策略思考[J].南京中医药大学学报,2020,36(5):696-703.
[44] 唐胤泉,祝浩东.医院开展临方炮制的方法与规范化建设研究[J].中医药管理杂志,2022,30(15):224-226.
[45] 但武,程莉.中药饮片临方炮制探讨[J].实用中医药杂志,2020,36(9):1233-1234.

Abstract: After corona virus disease 2019 (COVID - 19), there is a widespread hypoxic environment, and accompanied by lung, heart, brain and other systemic complications for a long time, which is consistent with the theory of "long - term disease involving collateral" of traditional Chinese medicine. The heart and brain are high oxygen consuming and energy consuming organs, which can directly or indirectly lead to the progression of chronic heart failure and mild cognitive dysfunction in the hypoxic environment. The subtle network of collaterals is easy to retain evils and "collaterals are connected". The deficiency of lung Qi after COVID - 19 and the lack of Qi and blood substances in the hypoxic environment create the pathogenesis characteristics of "Qi deficiency and collateral stasis" of the "lung collateral - heart collateral - brain collateral" axis . Therefore, it is of great significance to explore chronic heart failure with mild cognitive impairment after COVID - 19 from the perspective of collateral diseases in traditional Chinese medicine.

Keywords: COVID - 19; chronic heart failure; mild cognitive impairment; hypoxia; "lung collateral - heart collateral - brain collateral"

新型冠状病毒感染(简称"新冠感染",COVID - 19)自2019 年年末暴发至今经过多轮流行,目前新冠感染及二次感染的"康复"患者与日俱增,虽然经过治疗后达到康复水平,但依然在长时间内伴随着肺系、心系、脑系等各系统并发症及后遗症[1-2],持续时间更长的 COVID - 19 病例即"Long COVID"开始在社会团体中获得关注,其常见描述是新冠感染后症状在首次出现后持续 3 个月以上[3]。而"久病入络"理论与 Long COVID 相符,从中医络脉角度出发不难理解,络脉细微成网、易于留邪,且"络络相通",因此 Long COVID 患者依然存在着缠绵不愈的多系统窘迫症状。

慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)患者是新冠感染的高危人群,新冠感染也是慢性心衰患者病情恶化的重要危险因素,CHF 合并 COVID - 19 发生约 4.1%,而老年患者高达 21%[4-5]。Meta 分析研究得出 COVID - 19 患者主要出现心肌损伤(21.2%)、心律失常(15.3%)、心力衰竭(14.4%)等心血管并发症[6],并且 Long COVID 伴随的心肌损伤、心肌炎、心律失常、胸痛等心血管并发症也导致慢性心力衰竭(简称心衰)的恶性循环[7]。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment,MCI)是正常衰老和痴呆之间的一种过渡状态,研究表明新冠感染可引发中枢神经系统损伤及认知功能损伤[8],出现疲劳、注意力不集中、记忆力减退、焦虑、抑郁等持续症状和潜在后遗症[9],并在一定程度上增加阿尔茨海默病的患病率[10]。除此之外,CHF 与 MCI 密切相关,正常情况下 CHF 在发病期间 23% ~73% 合并认知功能障碍[11],而新冠感染会增加慢性心衰和认知功能障碍的风险[12],因此对新冠感染后慢性心衰合并轻度认知功能障碍进行早筛查、早治疗以延缓疾病进展非常有必要[13]。

1 "肺络 - 心络 - 脑络"络络相通

《说文解字》释"络"为"絮也",即细微联系之义。络指络脉,较经脉细小、纵横交错、网络全身,由于其生理结构特点,络脉承载着"行血气"的重要生理功能并实现气血在脏腑组织的温养渗灌。"久病入络"道出了络病是广泛存在于多种内伤疑难杂病中的病机状态,"温邪上受,首先犯肺,逆传心包""吸入温邪,鼻通肺络,逆传心包络中"说明了络络相通及络病的传变。近年来,吴以岭教授就络病学说提出了"三维立体网络系统"理论框架,从时空与功能统一性对络脉进行论述。结合肺、心、脑等脏腑生理及病理特性,相应出现肺络、心络、脑络等。

1.1 新冠感染 - 肺络病变 肺络是络脉的一个分支,发挥运行肺脏气血以滋养肺脏的作用,并且凭借肺络的通畅传导发挥肺主气司呼吸、肺朝百脉等生理功能[14]。慢性复杂性肺疾病多以肺络亏虚起病,肺虚络瘀为基本病机[15]。杨志旭等[16]将祛毒、化湿、益气、祛瘀等与通补肺络结合应用于新冠感染寒湿疫毒及病理产物损伤肺络后出现的肺络不通、肺络不荣。杨雯惠等[17]认为新冠感染为外感湿毒杂气侵袭肺络,肺气宣降失司,血络受损,在恢复期形成肺虚络痹、虚瘀错杂复杂病机。

1.2 慢性心衰 - 心络病变 心主血脉,心络亦为络脉分支,心络病变表现为心之气络(心脏搏动频率、节律、收缩泵血功能)和脉络(心脏自身血液供应)病变。吴以岭教授运用络病学说指导临床难治性疾病,研发出治疗心血管疾病的通心络胶囊、抗心律失常的参松养心胶囊,以及慢性心衰气、血、水同治分消的芪苈强心胶囊等一系列药物[18]。心失气血所养,痰瘀阻滞心络,心主血脉功能受损,又因心主血脉与肺主气功能相辅相成,故肺络气虚、瘀滞,输布无力,无以灌注心脉,遂形成慢性心衰气虚络瘀病机观[19]。

1.3 轻度认知功能障碍 - 脑络病变 脑为奇恒之府,"人始生,先成精,精成而脑髓生",精化为气,通过气络敷布于脑,发挥高级神经中枢功能,脑之脉络则渗灌血液以营养气络。王永炎院士指出瘀毒、热毒、痰毒互结,毒邪破败形体,损伤脑络在中风致病中的重要性。脑络功能正常是维系神机正常的基本条件。认知功能障碍主要累及小动脉、微动脉及毛细血管,属于血络范畴[20]。蔡君洁等认为脑小血管病相关认知功能障碍以认知功能下降为主要症状,表现为脑腑虚劳状态,以大黄䗪虫丸"缓中补虚"干预其脑络失养、干血阻络之病机[21]。

络以通为常、病为变,络脉络体细窄、气血运行缓慢,作为络脉分支,肺络、心络、脑络具有易虚易滞共性病机[22],临床上可表现为肺络气虚之声低息微、咳声无力、动则更甚,心络气虚之心悸气短、动则加剧,脑络气虚之头晕耳鸣、思维迟钝等。

2 缺氧环境在新冠感染后慢性心衰合并轻度认知功能障碍中占据重要地位

心脏与脑是高耗氧、高耗能器官,其对氧的需求高于机体其他组织器官,因此在缺氧环境下会直接或间接地导致慢性心衰与轻度认知功能障碍的进展。那么,在缺氧环境下,慢性心衰合并轻度认知功能障碍是通过怎样的机制发生的呢?

2.1 新冠感染后广泛存在缺氧环境 COVID - 19 中的急性呼吸窘迫综合征和肺功能不全会降低血氧饱和度,导致缺

氧[23]。缺氧是新冠感染者多器官损伤和死亡的主要原因之一[24]。严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS - CoV - 2)进入细胞后能够引起炎症反应、氧化应激、组织细胞缺氧等[25],COVID - 19 的缺氧程度随病情加重而加重,直至出现严重低氧血症与呼吸衰竭。同时缺氧又能够放大炎症反应与氧化应激等损伤性病理生理过程,导致机体恶性循环[26-27]。Long COVID 最常见的症状是疲劳和呼吸困难(即呼吸短促)[28],而在静息状态下当仅有低氧血症时,有时出现沉默性低氧血症,不会强烈感到呼吸困难[29]。

2.2 缺氧环境诱导慢性心衰 SARS - CoV - 2 可直接浸润心肌组织和侵犯血管内皮细胞,或通过诱发缺氧间接损伤心肌。心肌缺氧后降低冠状动脉血流量,心肌氧供不足,代谢产物清除减少,加快心衰病程[30]。低氧环境下,可通过降低心脏磷酸肌酸与三磷酸腺苷比率、抑制脂肪酸氧化、增加心脏葡萄糖摄取利用等调节代谢能够提高氧气利用率[31]。缺氧诱导因子 - 1(hypoxia inducible factor - 1,HIF - 1)广泛参与调节血氧利用、组织重塑等,是调控缺氧反应的重要转录因子,在机体组织缺氧时合成并释放,能够维持机体缺氧条件下的内环境稳定和氧稳态,在心衰等心血管疾病中发挥着重要作用[32]。在低氧条件下 HIF - 1α 能够直接或间接代偿分泌调节 200 多种基因,并广泛分布在全身各组织器官[33]。心肌恢复是心力衰竭治疗的目标之一,心肌长期缺氧期间或缺氧/再氧合后心肌细胞大量凋亡导致心力衰竭的进展[34]。研究表明 HIF - 1α 是心衰的危险因素,并且灵敏度较高,因此 HIF - 1α 指标水平变化能够预测心衰可能发生的风险[35]。慢性心衰的进展与心室重构同步进行,表现为血管新生,缺氧等外源性刺激使内皮细胞活化、上调 Ang - 2 水平,激活炎性因子和血管因子的分泌,加重病情[36]。

2.3 缺氧环境诱导轻度认知功能障碍 近年来,有较多研究关注到 HIF - 1α 在动物模型尤其是大鼠认知功能的影响[37-38]。慢性缺氧能够导致不可逆性脑部损伤,使认知功能损害永久存在甚或痴呆[39-40]。低氧环境下,脑内增强其无氧酵解功能,并促进丙酮酸增多、乳酸积累,破坏脑内微环境稳态。同时,ATP 产生减少,细胞内外 Na^+、K^+、Ca^{2+} 等离子交换失衡,神经元异常去极化,过量 Ca^{2+} 引发内质网应激和线粒体损伤,导致脑内能量代谢紊乱。并且缺氧环境诱发氧化应激反应促进活性氧自由基的增加,通过 MAPK/PI3K/AKT 通路激活 HIF - 1α 后使 Caspase - 3 和 Bax 等因子上调,并激活 NF - κB 等转录因子以引发炎症、细胞凋亡以及诱导神经元的凋亡[41]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是 HIF - 1α 的下游因子,在缺氧/缺血应激时,HIF - 1α 能诱导 VEGF 表达,增强其受体数量及稳定性,调节血管通透性、内皮细胞增殖以促进血管形成,以改善缺血性脑组织的血液灌注[42-43]。霍军丽等[44]通过复制高原缺氧认知功能障碍大鼠模型,得出使用活血化瘀中药丹参有效成分能够降低缺氧大鼠海马氧化应激反应,提高氧自由基清除能力保护海马神经元以减轻大鼠认知功能障碍。

3 缺氧环境与中医气虚络瘀具有高度相关性

随着新冠感染后各项治疗及康复措施的不断完善以及慢性心衰合并轻度认知功能障碍疾病的不断研究与综合认识,中医学认为本病的关键在于肺气不足、心脑失养、络脉瘀滞,新冠感染后肺气不足会引起缺氧,出现心、脑氧供不足,缺氧缺血与血管生成、通透性及血液循环密切相关,与肺络 - 心络 - 脑络络虚不荣、络脉瘀滞高度相关。研究发现益气活血方能显著增加心肌 HIF - 1α 水平,进而调控心肌组织中 VEGFR - 2 的基因表达,从而促进血管新生并改善心肌缺氧缺血情况[45]。中药红景天能上调大鼠心肌 HIF - 1α 和 VEGF 表达以促心肌血管内皮新生[46],并改善低氧诱导的心肌凋亡[47]。芪苈强心提取物能够促进缺氧环境下 HIF - 1α 诱导的心肌血管内皮细胞中 VEGF 表达以抗心力衰竭[48]。

气为血液化生的物质基础,气充则血足,气虚则血衰,络脉为气血汇聚之处,新冠感染后营造的缺氧环境致使肺络气血不荣、日久全身络脉失于荣养,虚而留滞、络脉瘀阻,由肺络至心络、脑络传变,结合其络病"邪气易入难出""易滞易瘀"等致病特点,在心络表现为慢性心衰、在脑络表现为认知功能障碍。而全身络脉成网,络络相通的物质基础便是气与血,因此新冠感染后肺气不足和缺氧环境下的气血物质乏源营造了络气虚、络脉瘀的病机特点,二者具有高度相关性。

总之,新冠感染后产生并延续的缺氧环境能够使机体产生多种效应,而中医药能够通过抗缺氧、抗氧化、促血管新生、改善代谢等治疗手段有效延缓新冠感染后慢性心衰合并轻度认知功能障碍进程,"络以通为用""大凡络虚,通补最宜",从中医络病角度出发予以益气活血荣络通络治法改善肺络 - 心络 - 脑络营养精微的转输、保持全身络脉的濡养与通畅,进而恢复机体的正常生理状态具有重要意义。

参考文献

[1] SORIANO J B,MURTHY S,MARSHALL J C,et al. A clinical case definition of post - COVID - 19 condition by a Delphi consensus[J]. Lancet Infect Dis,2022,22(4):102 - 107.

[2] CARFÌ A,BERNABEI R,LANDI F,et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID - 19[J]. JAMA,2020,324(6):603 - 605.

[3] AUGUSTIN M,SCHOMMERS P,STECHER M,et al. Post - COVID syndrome in non - hospitalised patients with COVID - 19:a longitudinal prospective cohort study[J]. Lancet Reg Health Eur,2021,6:100122.

[4] TABAS I,LICHTMAN A H. Monocyte - macrophages and T cells in atherosclerosis[J]. Immunity,2017,47(4):621 - 634.

[5] QIN S C. LDL and HDL oxidative modification and atherosclerosis[J]. Adv Exp Med Biol,2020,1276:157 - 169.

[6] HAJIZADEH N R,PIEPRZYK J,SKOPINTSEV P,et al. Probing the architecture of a multi - PDZ domain protein:structure of PDZK1 in solution[J]. Structure,2018,26(11):1522 - 1533.

[7] 韩拓,李盈,李成,等. COVID - 19 与慢性心衰及新冠疫苗安全有效性研究进展[J]. 心脏杂志,2023,35(5):600 - 603.

[8] TAQUET M,GEDDES J R,HUSAIN M,et al. 6 - month neurological and psychiatric outcomes in 236? 379 survivors of COVID - 19:a retrospective cohort study using electronic health records[J]. Lancet Psychiatry,2021,8(5):416 - 427.

[9] RAMAKRISHNAN R K,KASHOUR T,HAMID Q,et al. Unraveling the mystery surrounding post - acute sequelae of COVID - 19[J].

Front Immunol,2021,12: 686029.
[10] TAQUET M,LUCIANO S,GEDDES J R,et al. Bidirectional associations between COVID - 19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID - 19 cases in the USA[J]. Lancet Psychiatry,2021,8(2): 130 - 140.
[11] 李云玲,鲍天昊,张亚洲,等. 左心室射血分数 <45% 的老年慢性心衰患者合并 认知功能障碍的影响因素[J]. 昆明医科大学学报,2019,40(7): 69 - 73.
[12] ARNOLD C. Could COVID delirium bring on dementia? [J]. Nature,2020,588(7836): 22 - 24.
[13] 华俏丽,刘慧玲,徐晓花,等. 新型冠状病毒感染康复者极早期认知功能障碍及影响因素研究[J]. 中国全科医学,2023,26(10): 1234 - 1240.
[14] 张倩,吕晓东,庞立健,等. 基于络病理论探究新型冠状病毒肺炎恢复期肺纤维化辨治策略[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(1): 164 - 167.
[15] 刘妍彤,吕晓东,庞立健,等. “肺虚络瘀”病机观与细胞自噬在特发性肺纤维化发病过程中相关性探讨[J]. 中华中医药杂志,2021,36(11): 6437 - 6440.
[16] 杨志旭,范铁兵. 通补肺络防治新型冠状病毒肺炎并发肺纤维化探析[J]. 国医论坛,2021,36(4): 16 - 17.
[17] 杨雯惠,张天宇,苏益麒,等. 从“肺虚络瘀”论治新型冠状病毒肺炎恢复期[J]. 长春中医药大学学报,2022,38(1): 9 - 12.
[18] 吴以岭. 脉络学说构建及其指导血管病变防治研究[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(2): 147 - 148.
[19] 曹蛟,张杼惠,何涛,等. 程丑夫教授运用“久病入络”理论治疗慢性心衰经验[J]. 时珍国医国药,2022,33(5):1221 - 1222.
[20] 李倩倩,杨园园,曹锦江,等. 基于络病理论探讨认知功能障碍的中医治疗进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2023,22(3): 227 - 231.
[21] 蔡君洁,梁静涛,张勇,等. 从“虚劳干血”探讨大黄䗪虫丸治疗脑小血管病相关认知功能障碍[J]. 陕西中医,2022,43(6): 759 - 762.
[22] 张浩洋,庞立健,刘创,等. 慢性复杂性肺疾病的共性病机及治疗策略[J]. 上海中医药杂志,2018,52(4): 12 - 14.
[23] URAKOV A,URAKOVA N,GUREVICH K,et al. Cardiology,respiratory failure,and tolerance of hypoxia in the context of COVID - 19: a multidisciplinary perspective[J]. Rev Cardiovasc Med,2022,23(1): 21.
[24] JIANG B,WEI H. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID - 19 patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(19): 10239 - 10246.
[25] 高钰琪. 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(3): 568 - 572,576.
[26] 高钰琪,黄缄. 炎症反应与高原病[J]. 第三军医大学学报,2016,38(3): 215 - 219.
[27] WU G,XU G,CHEN D W,et al. Hypoxia exacerbates inflammatory acute lung injury via the toll - like receptor 4 signaling pathway[J]. Front Immunol,2018,9: 1667.
[28] SHAH W,HILLMAN T,PLAYFORD E D,et al. Managing the long term effects of covid - 19: summary of NICE,SIGN,and RCGP rapid guideline[J]. BMJ,2021,372: n136.
[29] 刘义兰,王洁玉,王伟仙,等. 新型冠状病毒肺炎沉默性低氧血症的早期识别救治及启示[J]. 护理学杂志,2020,35(17): 47 - 48,51.
[30] 石秀娟,魏易洪,唐靖一,等. Hif - 1α 在中医药治疗心力衰竭中的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(1): 118 - 121.
[31] MURRAY A J,MONTGOMERY H E,FEELISCH M,et al. Metabolic adjustment to high - altitude hypoxia: from genetic signals to physiological implications[J]. Biochem Soc Trans,2018,46(3): 599 - 607.
[32] 陈斌,陶敏,康品方,等. 缺氧诱导因子 - 1α 与心血管疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2018,38(11): 2788 - 2791.
[33] SEMENZA G L. Hypoxia - inducible factors in physiology and medicine[J]. Cell,2012,148(3): 399 - 408.
[34] YAMASAKI Y,MATSUURA K,SASAKI D,et al. Assessment of human bioengineered cardiac tissue function in hypoxic and re - oxygenized environments to understand functional recovery in heart failure[J]. Regen Ther,2021,18: 66 - 75.
[35] 杜鹏,张向立,朱勇锋. 血清肌钙蛋白 I、内皮素 - 1 联合缺氧诱导因子 - 1α 对心力衰竭预测价值[J]. 实用医学杂志,2022,38(24):3077 - 3080.
[36] 关杨,李红,郭飞,等. 红细胞分布宽度和血管生成素 2 及缺氧诱导因子 1α 对慢性心力衰竭远期预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2022,24(4):393 - 395.
[37] 王晶. HIF1α 在慢性脑低灌注大鼠认知功能损害中的作用[D]. 武汉:武汉大学,2013.
[38] PRABHAKAR N R,PENG Y J,NANDURI J. Hypoxia - inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. J Clin Invest,2020,130(10): 5042 - 5051.
[39] 吉维忠,吴世政. 高原低氧环境诱导认知功能损害研究现况[J]. 中国高原医学与生物学杂志,2019,40(3):189 - 193.
[40] ANDO S,KOMIYAMA T,SUDO M,et al. The interactive effects of acute exercise and hypoxia on cognitive performance: a narrative review[J]. Scand J Med Sci Sports,2020,30(3): 384 - 398.
[41] 宗咏花. 高原环境诱发认知功能障碍的病理机制研究进展[J]. 神经解剖学杂志,2022,38(6): 709 - 712.
[42] TANG B Z,WANG D J,LI M J,et al. An in vivo study of hypoxia - inducible factor - 1α signaling in ginsenoside Rg1 - mediated brain repair after hypoxia/ischemia brain injury[J]. Pediatr Res,2017,81(1): 120 - 126.
[43] 罗科. HIF - 1α 与维持性血液透析患者认知功能障碍的关系[D]. 张家口: 河北北方学院,2022.
[44] 霍军丽,董秋峰,王国霞. 丹参酮ⅡA 对高原缺氧大鼠认知功能障碍的影响[J]. 神经解剖学杂志,2019,35(5): 505 - 509.
[45] 吴佳妮,郭书文,齐欣,等. 益气活血方对心肌梗死大鼠心肌毛细血管形态及 VEGFR - 2 和 HIF - 1α 的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5): 1886 - 1890.
[46] 杨萍,彭吉霞,陈德森,等. 大株红景天注射液对大鼠心肌缺血预处理血管内皮生长因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(7): 710 - 712.
[47] 张俊彪,郭军霞. 红景天苷对人心肌细胞缺氧损伤的保护作用及可能机制[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(8): 21 - 26.
[48] 朱凌倜,丁雪峰,付明强,等. 芪苈强心提取物对缺氧大鼠心肌微血管内皮细胞 VEGF 及 HIF - 1α 表达作用的研究[J]. 中国分子心脏病学杂志,2014,14(2): 887 - 891.