益智健脑丸对脑小血管病大鼠认知功能及血脑屏障修复的影响*

云烨栋[1]，闫咏梅[1,2]，杨一帆[2]，阴俊[1]，胡周圆[1]，刘文[1]，龙慧[3]✉

1. 陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046；2. 陕西中医药大学附属医院，陕西 咸阳 712046；3. 陕西省中医医院，陕西 西安 710000

摘要：目的：探讨益智健脑丸对脑小血管病相关认知障碍（vascular cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease，CSVD－VCI）大鼠认知功能的影响及对血脑屏障修复的作用机制。方法：将 42 只雄性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、尼莫地平组（2 mg·kg^{-1}）、益智健脑丸低剂量组（10.1 g·kg^{-1}）、中剂量组（20.2 g·kg^{-1}）及高剂量组（30.3 g·kg^{-1}），每组 7 只。除空白组外，其余大鼠采用双侧颈总动脉结扎（bilateral common carotid artery occlusion，BCAO）法制备 CSVD－VCI 模型。采用 Morris 水迷宫实验确认认知障碍模型制备成功后，采用生理盐水或药物灌胃，每日 1 次，连续 21 d。采用 Morris 水迷宫实验检测大鼠空间学习与记忆能力；免疫组化法检测海马组织血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）与内皮抑制素（endostatin，ES）表达水平；ELISA 检测血清白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）与白细胞介素－10（interleukin－10，IL－10）水平；Western blot 检测海马组织 VEGF、ES、Occludin、Claudin－1 蛋白表达水平。结果：与空白组比较，模型组大鼠 Morris 水迷宫逃避潜伏期显著延长、穿越平台次数显著减少（$P<0.05$），海马 VEGF、Occludin、Claudin－1 表达水平显著降低，ES 表达水平显著升高（$P<0.05$），血清 IL－6、IL－10 水平显著降低（$P<0.05$）。与模型组比较，益智健脑丸各剂量组及尼莫地平组大鼠逃避潜伏期显著缩短、穿越平台次数显著增加（$P<0.05$），海马 VEGF、Occludin、Claudin－1 表达水平显著升高，ES 表达水平显著降低（$P<0.05$），血清 IL－6、IL－10 水平显著升高（$P<0.05$）。结论：益智健脑丸可改善 CSVD－VCI 大鼠认知功能障碍，其作用机制可能与修复血脑屏障内皮功能、抑制海马炎症反应有关。

关键词：脑小血管病；益智健脑丸；认知障碍；血脑屏障；血管内皮生长因子；内皮抑制素；紧密连接蛋白；大鼠
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.09.305
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)09－1996－07

Effects of Yizhi Jiannao Pill on Cognitive Function and Blood－Brain Barrier Repair in Rats with Cerebral Small Vessel Disease

YUN Yedong[1]，YAN Yongmei[1,2]，YANG Yifan[2]，YIN Jun[1]，HU Zhouyuan[1]，LIU Wen[1]，LONG Hui[3]

1. Shaanxi University of Chinese Medicine，Xianyang Shaanxi China 712046；2. The Affiliated Hospital to Shaanxi University of Chinese Medicine，Xianyang Shaanxi China 712046；3. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Xi′an Shaanxi China 710000

Abstract：Objective：To explore the effects of Yizhi JianNao Pills on cognitive function in rats with cerebral small vessel disease－related cognitive impairment（CSVD－VCI）and the mechanism of blood－brain barrier repair. Methods：42 male SD rats were randomly divided into a blank group，a model group，a nimodipine group（2 mg·kg^{-1}），and low（10.1 g·kg^{-1}），medium（20.2 g·kg^{-1}），and high（30.3 g·kg^{-1}）dose Yizhi Jiannao Pill groups，with 7 rats in each group. Except for the blank group，the other rats were subjected to bilateral common carotid artery occlusion（BCAO）to create the CSVD－VCI model. After confirming successful cognitive impair-

* **基金项目**：国家岐黄学者支持项目｛国中医药人教函〔2022〕6 号｝；陕西省中医脑病学重点实验室项目（KF202317，KF2213）
作者简介：云烨栋（2000－），男，陕西汉中人，硕士研究生，研究方向：脑血管病的基础与临床治疗。
✉ **通信作者**：龙慧，主治医师，研究方向：脑血管病的基础与临床治疗。E－mail：236399344@qq.com

ment modeling using the Morris water maze test, rats were given either saline or drugs orally once daily for 21 consecutive days. The Morris water maze test was used to assess spatial learning and memory abilities; immunohistochemistry was used to detect levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin (ES) in hippocampal tissue; ELISA was used to measure serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) levels; and Western blot was used to assess VEGF, ES, Occludin, and Claudin-1 protein expression in hippocampal tissue. Results: Compared with the blank group, rats in the model group had significantly longer escape latency in the Morris water maze and significantly fewer platform crossings ($P<0.05$). Levels of VEGF, Occludin, and Claudin-1 in the hippocampus were significantly decreased, while ES expression was significantly increased ($P<0.05$). Serum levels of IL-6 and IL-10 were also significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, rats in all doses of Yizhi Jiannao Pill and the nimodipine group had significantly shorter escape latency and significantly increased platform crossings ($P<0.05$). VEGF, Occludin, and Claudin-1 expression in the hippocampus was significantly increased, ES expression was significantly decreased ($P<0.05$), and serum IL-6 and IL-10 levels were significantly increased ($P<0.05$). Conclusion: Yizhi Jiannnao Pill can improve cognitive dysfunction in CSVD-VCI rats, possibly by repairing blood-brain barrier endothelial function and inhibiting hippocampal inflammatory responses.

Key words: cerebral small vessel disease; Yizhi Jiannao Pill; cognitive impairment; blood-brain barrier; vascular endothelial growth factor; endostatin; tight junction protein; rat

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种常见的慢性进行性脑血管疾病,是指脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉受到多种病因影响而引发的一系列血管性病变,导致神经功能障碍,临床表现为情绪异常、认知功能障碍及肢体运动功能受损等[1-2]。由于 CSVD 多起病隐匿、进展缓慢,缺乏明显的临床特异性症状,患者甚至医生都难以及时察觉;其诊断主要依赖于影像学检查,MRI 通常表现为脑白质高信号、脑微出血、近期皮层下小梗死、血管源性腔隙、血管周围间隙以及脑萎缩[3]。研究显示,CSVD 影响约 5% 的 50 岁人群,并几乎覆盖 90 岁以上人群;约 1/3 的卒中由 CSVD 所致[4-5]。此外,CSVD 也是认知障碍的主要原因,表现为痴呆、记忆力下降和认知功能减退等神经退行性病变,病情随时间推移而恶化,易发展为轻度认知障碍或血管性痴呆;CSVD 亦是导致血管性痴呆及混合性痴呆的主要高风险因素。

随着我国社会老龄化加剧,心脑血管病的发生率逐年上升,加之影像学技术的快速发展,脑小血管病引发的认知功能障碍(vascular cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease, CSVD-VCI)的发病率和检出率也呈直线上升趋势。CSVD-VCI 是血管性痴呆的一个重要亚型,占临床血管性痴呆的 36% ~67%[6]。CSVD-VCI 的发病率逐年增高,其具体发病机制仍未完全阐明,目前西医对其诊治尚未形成统一标准。现行治疗方法主要针对血管性痴呆,包括溶栓、抗血小板聚集、降压、调脂与抗痴呆等,但上述疗法常伴有一定的不良反应[7]。因此,针对 CSVD-VCI 的研究亟须进一步加强,以探索更有效的干预手段。

临床研究显示,中医药在治疗认知功能障碍方面表现出显著优势。CSVD-VCI 可归属于中医“痴呆”“呆病”等范畴。益智健脑丸系陕西省中医院院内制剂,源于陕西省名中医李宝华教授治疗痴呆的经验处方。李老认为,肾虚血瘀是认知功能障碍的主要病机,治疗当以活血祛瘀通络、补肾充髓益脑为法。益智健脑丸由何首乌、丹参、熟地黄、山茱萸等 10 余味药物组成,既能活血通络以改善供血,又能补肾益精以充脑髓。本研究拟以双侧颈总动脉结扎(bilateral common carotid artery occlusion, BCAO)法构建 CSVD-VCI 大鼠模型,以血脑屏障功能与血管内皮生成为切入点,观察益智健脑丸对 CSVD-VCI 大鼠认知功能及血脑屏障的影响,以期为中医药治疗该病提供基础依据。

1　材料

1.1　动物　SPF 级雄性 SD 大鼠 42 只,6 周龄,体质量(250 ± 20)g,由西安交通大学医学部实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(陕)2023-002。大鼠分笼饲养于温度(22 ± 2)℃、湿度适宜的环境,12 h 光照/12 h 黑暗交替,普通饲料喂养,自由饮水,定期更换垫料。本实验经陕西中医药大学动物实验伦理委员会审批通过,伦理批准号:SUCM-DL20240416001。

1.2　药物与试剂　益智健脑丸(陕西中医药大学名医馆中草药房,批号:0089024277);尼莫地平片(亚宝药业有限公司,批号:220771);4% 多聚甲醛固定液(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:G1101);RIPA 裂解液、BCA 蛋白定量检测试剂盒、5 × SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE 凝胶试

剂盒、超敏 ECL 化学发光液、抗兔二抗、抗鼠二抗(武汉博士德生物工程有限公司,批号:14F27C02、14G30C40、14G22C12、14G29C38、14G10A97、MF094、MF093);血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、内皮抑制素(endostatin,ES)、Occluding、Claudin－1 抗体(Abcam 公司,货号:ab32152、ab255601、ab216327、ab211737);β－actin 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:P04406);中性树脂(西安灏洋生物技术有限公司,批号:LWG－15)。

1.3　仪器　电子分析天平(常州市幸运电子设备公司,型号:JA－N);恒温干燥箱(北京科伟永兴仪器有限公司,型号:101－1);冷冻离心机(Thermo Fisher Scientific,型号:Micro 17R);组织脱水机(上海寰熙医疗器械有限公司,型号:TC－120S);组织包埋机(湖北泰维科技实业有限公司,型号:TB－718E);石蜡切片机(Leica 公司,型号:RM2235)。

2　实验方法

2.1　药物制备　益智健脑丸由枸杞子 15 g,杜仲 12 g,熟地黄 15 g,丹参 12 g,银杏叶 12 g,何首乌 30 g,桑螵蛸 10 g,川牛膝 12 g,茯苓 15 g,石菖蒲 12 g,益智仁 12 g,山药 15 g,山茱萸 10 g,地龙 10 g 组成。以上药物经陕西中医药大学附属医院脑病医院院长闫咏梅鉴定为正品,符合 2020 年版《中华人民共和国药典》规范。将上述药物混合均匀,加入 10 倍量蒸馏水浸泡 30 min 后煎煮 2 次,每次 30 min;合并煎液,浓缩至每 1 mL 含生药 1.01、1.51、2.02 g,置于 4 ℃冰箱冷藏保存,备用。

2.2　分组、造模及给药　42 只雄性 SD 大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为空白组、模型组、尼莫地平组(2 mg·kg^{-1})、益智健脑丸低剂量组(10.1 g·kg^{-1})、中剂量组(20.2 g·kg^{-1})及高剂量组(30.3 g·kg^{-1}),每组 7 只。除空白组外,其余大鼠采用双侧颈总动脉结扎(bilateral common carotid artery occlusion,BCAO)法制备 CSVD－VCI 模型。具体方法如下:术前大鼠禁食禁水 12 h,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉;麻醉后切开大鼠颈部正中皮肤及浅筋膜,钝性分离双侧颈总动脉与迷走神经,使用外科缝合线结扎颈总动脉近心端,结扎后缝合大鼠颈部皮肤,连续 3 d 肌内注射青霉素预防感染。造模 1 周后,采用 Morris 水迷宫实验评估大鼠认知功能,确认 35 只大鼠均造模成功。4 个药物组大鼠以相应剂量药物灌胃,空白组和模型组大鼠以生理盐水(10 mL·kg^{-1})灌胃,每日 1 次,连续 21 d。

2.3　Morris 水迷宫实验　分别于灌胃 7、14、21 d,通过 Morris 水迷宫实验检测大鼠空间学习与记忆能力。测试时使大鼠面向池壁入水,记录 60 s 内找到平台的时间,未找到平台则引导大鼠至平台停留 10 s 以加强记忆。随后撤掉平台,使大鼠再次入水测试 60 s,记录大鼠从对侧入水至目标象限的时间(即逃避潜伏期)和穿越平台次数。

2.4　大鼠海马组织免疫组化染色　大鼠海马石蜡切片脱蜡后,经梯度乙醇水化,高压锅热修复抗原并冷却。加入 3% H_2O_2 去离子水室温孵育 15 min,PBS 冲洗。随后羊血清室温封闭 20～30 min,滴加 VEGF(1∶200)、ES(1∶200)一抗,4 ℃冷藏过夜。次日室温平衡,PBS 冲洗后,加入山羊抗兔/小鼠 IgG 聚合物,37 ℃孵育 20 min,PBS 洗涤。DAB 显色,苏木精染色、盐酸乙醇分化后返蓝,梯度乙醇脱水,中性树胶封片,自然干燥后镜检。使用 Aperio Versa 8 扫描设备,每张切片选取 3 个 20 倍视野,Image Scope 软件分析,设定棕色核为阳性,蓝色核为阴性,计算阳性细胞比例。

阳性细胞比例＝阳性细胞数目/阴性细胞数目×100%

2.5　ELISA 检测大鼠血清 IL－6、IL－10 水平　大鼠麻醉后行腹主动脉采血 5～6 mL,静置后 2 000 r·min^{-1} 离心 20 min(离心半径 13.5 cm),取上清液存于－80 ℃冰箱。检测前将冰冻血清水浴缓慢解冻后,采用 ELISA 法检测抗炎因子 IL－6、IL－10 水平。

2.6　Western blot 检测大鼠海马组织 VEGF、ES、Occluding、Claudin－1 蛋白表达水平　取－80 ℃保存的大鼠海马组织,加入 RIPA 裂解液裂解 20 min,超声匀浆后 3 000 r·min^{-1}离心 5 min(离心半径 13.5 cm),取上清液。BCA 法测定蛋白浓度,加入 5×蛋白上样缓冲液,煮沸 3 min。每孔上样 10 μg 蛋白,电泳分离蛋白后湿转至 PVDF 膜。5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h,加入 VEGF、ES、Occludin、Claudin－1 和 β－actin 一抗,稀释比例分别为 1∶1 000、1∶1 000、1∶1 000、1∶1 000、1∶2 000,4 ℃下孵育过夜。洗膜后加二抗,稀释比例为 1∶5 000,室温孵育 2 h。再次洗膜后 ECL 曝光并拍照,使用 Image J 2.0 软件分析量化目的蛋白灰度值。

2.7　统计学方法　采用 SPSS 26.0 软件对所有实验数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素

方差分析，两两比较采用 *LSD* – *t* 检验；不符合正态分布时，组间比较采用 *Mann* – *Whitney U* 秩和检验；不同时间点数据的比较采用重复测量方差分析。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3　结果

3.1　各组大鼠学习与记忆功能比较　Morris 水迷宫实验显示，与空白组比较，模型组大鼠在灌胃 7、14、21 d 的逃避潜伏期均显著延长，穿越平台次数均显著减少（$P<0.05$）。与模型组比较，益智健脑丸高剂量组大鼠在灌胃 7 d 即显示出逃避潜伏期缩短（$P<0.05$）；灌胃 14 d、21 d 时，尼莫地平组与益智健脑丸低、中、高剂量组大鼠逃避潜伏期均显著缩短、穿越平台次数（14 d：益智健脑丸中、高剂量组除外）均显著增加（$P<0.05$）。重复测量方差分析显示，逃避潜伏期的交互效应为：$F_{时间主效应}=305.76$，$P_{时间主效应}=0.000$；$F_{组别主效应}=53.35$，$P_{组别主效应}=0.000$；$F_{交互效应}=19.01$，$P_{交互效应}=0.000$。穿越平台次数的交互效应为：$F_{时间主效应}=51.76$，$P_{时间主效应}=0.000$；$F_{组别主效应}=87.92$，$P_{组别主效应}=0.000$；$F_{交互效应}=7.62$，$P_{交互效应}=0.000$，见表 1、表 2。

3.2　各组大鼠海马 VEGF 与 ES 阳性细胞比例比较　免疫组化染色显示，与空白组比较，模型组大鼠海马 VEGF 阳性细胞比例降低，ES 阳性细胞比例升高（$P<0.05$）；与模型组比较，尼莫地平组与益智健脑丸低、中、高剂量组大鼠海马 VEGF 阳性细胞比例升高，ES 阳性细胞比例（益智健脑丸高剂量组除外）降低（$P<0.05$），见图 1、图 2、表 3。

3.3　各组大鼠血清抗炎因子 IL－6 与 IL－10 水平比较　ELISA 显示，与空白组比较，模型组大鼠血清 IL－6、IL－10 水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，尼莫地平组与益智健脑丸各剂量组大鼠血清 IL－6、IL－10 水平显著升高（$P<0.05$），见表 4。

表 1　各组大鼠不同时点逃避潜伏期比较　（$\bar{x}\pm s$，s）

组别	n	7 d	14 d	21 d
空白组	7	50.11±1.78	39.69±7.12	21.77±5.66
模型组	7	58.01±1.72[a]	55.43±4.73[a]	52.89±5.62[a]
尼莫地平组	7	54.16±1.74	42.11±3.69[b]	35.32±3.96[b]
益智健脑丸低剂量组	7	56.52±1.35	46.03±4.07[b]	39.43±3.89[b]
益智健脑丸中剂量组	7	57.02±1.78	49.94±3.43[b]	41.32±3.06[b]
益智健脑丸高剂量组	7	52.87±0.94[b]	40.29±3.08[b]	26.34±7.68[b]

注：与空白组比较，a$P<0.05$；与模型组比较，b$P<0.05$。

表 2　各组大鼠不同时点穿越平台次数比较　（$\bar{x}\pm s$，次）

组别	n	7 d	14 d	21 d
空白组	7	4.14±0.69	5.00±1.00	6.43±0.98
模型组	7	1.14±0.90[a]	1.29±0.95[a]	0.43±0.96[a]
尼莫地平组	7	1.86±0.69	5.00±0.82[b]	5.86±0.69[b]
益智健脑丸低剂量组	7	1.29±0.76	3.43±0.79[b]	3.86±0.70[b]
益智健脑丸中剂量组	7	1.43±0.53	2.43±0.98	2.43±0.53[b]
益智健脑丸高剂量组	7	2.14±0.69	2.43±0.79	3.00±0.82[b]

注：与空白组比较，a$P<0.05$；与模型组比较，b$P<0.05$。

表 3　各组大鼠海马 VEGF 与 ES 阳性细胞比例比较　（$\bar{x}\pm s$，%）

组别	n	VEGF 阳性细胞比例	ES 阳性细胞比例
空白组	3	33.94±1.42	7.38±0.79
模型组	3	16.23±1.97[a]	21.18±1.23[a]
尼莫地平组	3	31.68±1.44[b]	9.06±1.02[b]
益智健脑丸低剂量组	3	30.92±3.47[b]	11.07±1.80[b]
益智健脑丸中剂量组	3	25.38±3.69[b]	12.94±0.55[b]
益智健脑丸高剂量组	3	26.35±0.95[b]	16.77±1.55

注：与空白组比较，a$P<0.05$；与模型组比较，b$P<0.05$。

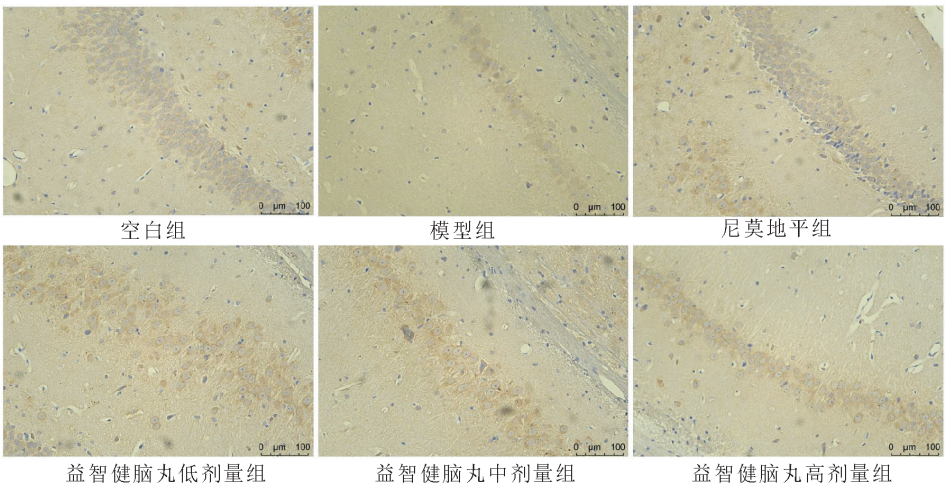


图 1　各组大鼠海马 VEGF 免疫组化染色图（100×）

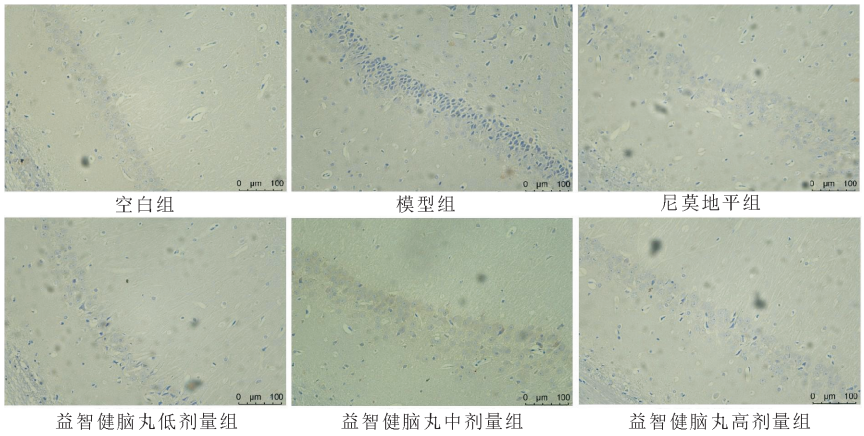


图 2　各组大鼠海马 ES 免疫组化染色图(100 ×)

表 4　各组大鼠血清 IL－6、IL－10 水平比较　($\bar{x} \pm s$, ng · L^{-1})

组别	n	IL－6	IL－10
空白组	7	33.60 ± 1.70	87.79 ± 2.54
模型组	7	6.39 ± 1.65[a]	21.55 ± 3.86[a]
尼莫地平组	7	28.07 ± 4.62[b]	77.97 ± 4.97[b]
益智健脑丸低剂量组	7	26.07 ± 5.25[b]	74.23 ± 7.29[b]
益智健脑丸中剂量组	7	23.61 ± 2.93[b]	64.27 ± 3.48[b]
益智健脑丸高剂量组	7	13.70 ± 1.56[b]	40.88 ± 5.71[b]

注：与空白组比较，aP < 0.05；与模型组比较，bP < 0.05。

3.4　各组大鼠海马组织 VEGF、ES、Occludin、Claudin－1 蛋白表达水平比较　Western blot 显示，与空白组比较，模型组大鼠海马组织 VEGF、Occludin、Claudin－1 蛋白表达水平显著降低，ES 蛋白表达水平显著升高(P < 0.05)；与模型组比较，尼莫地平组与益智健脑丸低、中、高剂量组大鼠海马组织 VEGF、Occludin、Claudin－1(益智健脑丸低剂量组除外)蛋白表达水平显著升高，ES 蛋白表达水平显著降低(P < 0.05)，见图 3、表 5。

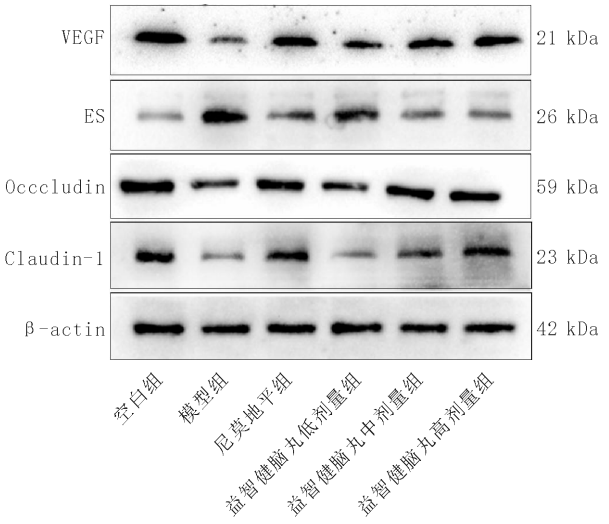


图 3　各组大鼠海马组织 VEGF、ES、Occludin、Claudin－1 蛋白条带图

表 5　各组大鼠海马组织 VEGF、ES、Occludin、Claudin－1 蛋白表达水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF/β－actin	ES/β－actin	Occludin/β－actin	Claudin－1/β－actin
空白组	3	1.29 ± 0.03	0.29 ± 0.03	1.25 ± 0.02	0.97 ± 0.13
模型组	3	0.64 ± 0.01[a]	1.04 ± 0.05[a]	0.73 ± 0.01[a]	0.38 ± 0.04[a]
尼莫地平组	3	1.00 ± 0.03[b]	0.72 ± 0.01[b]	1.05 ± 0.08[b]	0.91 ± 0.04[b]
益智健脑丸低剂量组	3	0.65 ± 0.03[b]	0.56 ± 0.03[b]	0.94 ± 0.02[b]	0.44 ± 0.03
益智健脑丸中剂量组	3	0.91 ± 0.02[b]	0.72 ± 0.02[b]	1.05 ± 0.09[b]	0.62 ± 0.05[b]
益智健脑丸高剂量组	3	0.75 ± 0.02[b]	0.63 ± 0.06[b]	0.84 ± 0.01[b]	0.66 ± 0.04[b]

注：与空白组比较，aP < 0.05；与模型组比较，bP < 0.05。

4　讨论

随着人口老龄化加剧，老年人群的多发病和常见病逐渐成为医学研究的重点，其中 CSVD 引发的认知功能损害和痴呆尤受关注。CSVD 是导致腔隙性卒中和脑内出血的主要原因，也是引起 CSVD－VCI 最常见的病理损伤[8]。研究显示，CSVD 的发病机制主要涉及以下 3 个方面：(1)脑血液灌注显著降低导致中枢神经细胞营养与氧供减少，引起细胞能量代谢下降，继而诱发细胞变性或凋亡[9]；(2)病因因子或诱导因子破坏血脑屏障，增加其通透性，使毒性代谢产物、炎症因子或病原微生物侵入神经

系统，引发细胞损伤和炎症反应；(3)血管内皮损伤及随之而来的功能障碍引起脑组织水肿和神经纤维脱髓鞘改变等[10]。

研究表明，血管内皮功能受损是老年患者发生 CSVD 的主要原因[11]。生理状态下，血管内皮细胞调控脑部血流并维持血脑屏障完整性；当内皮细胞受损时，会释放多种细胞因子促使单核细胞迁移至血管内皮下，从而激活并加剧炎症反应[12-13]，使 CSVD 成为腔隙性卒中和脑内出血的重要原因，也是 CSVD－VCI 的主要病理损害[14]。此外，慢性脑部低灌注被认为是 CSVD 发生发展的关键机制，并与其后出现的认知障碍密切相关。病理学上，脑微血管内皮细胞构成血脑屏障；药理学研究证实血管病变引起的血脑屏障功能障碍是 CSVD 的主要病变特征，血脑屏障受损与认知障碍密切相关[15]。

研究显示，VEGF 与 ES 之间的分泌平衡直接影响 CSVD 相关疾病的预后。在 CSVD 早期阶段，神经血管功能单位(包括神经元、内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞)受损，引发连锁病理反应(血流调控紊乱、血管通透性异常、血脑屏障渗漏、脑血管反应性炎症加剧、血管壁重构与狭窄等)[16]。紧密连接蛋白 Occludin、Claudin－1 是构成血脑屏障的主要成分，可调节血管内皮细胞的通透性。当脑小血管局部出现缺血低灌注时，这些蛋白可能被降解分离，导致血脑屏障通透性增高；上调其表达可改善毛细血管内皮细胞超微结构，从而改善血脑屏障功能[16]。这一发现为 CSVD 及其相关认知障碍的治疗提供了新的研究方向和可能的干预策略。

研究显示，虫类中药在治疗卒中后认知功能受损方面具有独特效果[17]。远志、银杏叶、石菖蒲等单味中药及开心散等中药复方在改善认知功能障碍方面疗效显著[18]。益智活血汤在改善缺血性卒中患者轻度认知功能障碍方面效果优于吡拉西坦[19]；苁蓉总苷胶囊可改善痴呆患者的认知功能、非认知及神经精神症状[20]；补肾益智颗粒在治疗卒中后认知功能障碍上优于尼莫地平；加味五子衍宗颗粒可提升轻度认知障碍患者记忆力并预防、减轻海马萎缩[21]；天地精丸治疗轻度认知障碍有效率高达 86.96%，且无毒性和不良反应[22]。

本课题组认为，肾虚、血瘀、痰浊为痴呆的主要病机。鉴于该病多与卒中、血管病变相关，且血瘀证贯穿于疾病的整个过程，相较于痰浊，血瘀在病理机制中的作用更为关键[23]。基于“肾虚血瘀”病机，治疗当以活血祛瘀通络、补肾充髓益脑为法。益智健脑丸方中何首乌补肝肾、益精血；丹参活血通络、改善大脑供血；熟地黄、山茱萸滋肾阴、补肾髓；肉苁蓉、巴戟天补肾阳、滋肾填精以充脑髓；天麻祛风定眩，平肝潜阳，行气活血，调和全身；水蛭通行经络，畅通血脉[24]。现代药理学研究显示，熟地黄可激活谷胱甘肽过氧化物酶活性，减少过氧化脂质，延缓衰老[25]；天麻可保护调节神经系统，缓解脑血管供血不足所致认知衰退；丹参可扩血管、增血流、改善微循环；水蛭可抑制血小板聚集以抗血栓，与丹参配伍改善动脉粥样硬化；山茱萸可调血糖、抗氧化，改善高血糖引起的血管损伤；巴戟天可改善疲劳、降低血压、保护血管；肉苁蓉可抗衰老、抗动脉粥样硬化，改善脑血管供血不足引起的认知减退。

综上所述，益智健脑丸可改善 CSVD－VCI 大鼠认知功能障碍，其作用机制可能与修复血脑屏障内皮功能、抑制海马炎症反应有关。然而，益智健脑丸如何具体调控 VEGF、Occludin、Claudin－1 的表达，以及其对神经细胞抗氧化应激能力的分子调控机制，尚需进一步深入研究。本研究为益智健脑丸在 CSVD－VCI 中的临床应用提供了初步的实验依据。

参考文献：

[1] Bos D, Wolters F J, Darweesh S K L, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: a systematic review and meta－analysis of population－based evidence[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(11): 1482－1492.

[2] Brown R, Benveniste H, Black S E, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(11): 1462－1473.

[3] Wardlaw J M, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 684－696.

[4] Kwon S M, Choi K S, Yi H J, et al. Impact of brain atrophy on 90－day functional outcome after moderate－volume basal ganglia hemorrhage[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4819.

[5] Ryu W S, Woo S H, Schellingerhout D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes[J]. Brain, 2017, 140(1): 158－170.

[6] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识

[J]. 中国临床医生,2014,42(1):84 - 87,90.
[7]中华医学会老年医学分会老年神经病学组,脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(4):345 - 354.
[8]Markus H S,de Leeuw F E. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions[J]. Int J Stroke,2023,18(1):4 - 14.
[9]尚亮,张静,苗青,等. 脑血疏口服液联合多奈哌齐治疗老年轻中度血管性痴呆疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(1):107 - 108.
[10]Litak J,Mazurek M,Kulesza B,et al. Cerebral small vessel disease[J]. Int J Mol Sci,2020,21(24):9729.
[11]Li T M,Huang Y N,Cai W,et al. Age - related cerebral small vessel disease and inflammaging[J]. Cell Death Dis,2020,11(10):932.
[12]凌迎春,周月琴,田国强. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者同型半胱氨酸及胆碱酯酶浓度变化的临床研究[J]. 浙江医学,2013,35(23):2096 - 2098.
[13]孙廷强,李正侠,张坤. 血浆同型半胱氨酸浓度与脑梗死后认知功能障碍的相关研究[J]. 中华全科医学,2014,12(10):1702 - 1704.
[14]Lecordier S,Manrique - Castano D,El Moghrabi Y,et al. Neurovascular alterations in vascular dementia: emphasis on risk factors[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:727590.
[15]Hannawi Y. Cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiological mechanisms[J]. Transl Stroke Res,2024,15(6):1050 - 1069.
[16]Zampetti A,Gnarra M,Borsini W,et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF - A) in Fabry disease: association with cutaneous and systemic manifestations with vascular involvement[J]. Cytokine,2013,61(3):933 - 939.
[17]马静遥,刘新民,金哲雄,等. 改善认知功能障碍中药研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(9):104 - 107.
[18]刘均仪,尹靖云,陈昌宝. 益智活血汤治疗缺血性脑卒中后轻度认知障碍疗效观察[J]. 新中医,2012,44(1):19 - 20.
[19]苑斌,赵卫生,陈娟,等. 苁蓉总苷胶囊治疗痴呆的神经精神症状的随机对照双盲临床试验[J]. 中国现代药物应用,2009,3(18):30 - 32.
[20]张华,王峻,赵东杰. 补肾益智颗粒治疗缺血性中风后轻度认知功能障碍疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2012,22(6):445 - 446.
[21]富宏,王学美,刘庚信,等. 加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者记忆功能及海马体积的磁共振研究[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(12):1066 - 1069.
[22]李智杰,梅红彬. 天地精丸治疗轻度认知障碍的临床研究[J]. 湖北中医杂志,2007,29(10):10 - 12.
[23]宋佳乐,李施新,段佳钰,等. 脑小血管病相关认知障碍中医证候特点[J]. 中医学报,2025,40(6):1333 - 1339.
[24]吴鹏亮,韩祖成. 益智健脑丸治疗血管性痴呆 30 例[J]. 现代中医药,2018,38(1):19 - 21.
[25]冯卫生. 地黄化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报,2025,40(10):2035 - 2055.

收稿日期:2026 - 03 - 21
编辑:刘凯歌