

本文引文格式:黄慰雅,李绍发,杨琴,等. Agnuside 在血管性痴呆治疗中的潜在应用与机制展望[J]. 右江民族医学院学报, 2026, 48(4): 656-661.

【医学综述】

Agnuside 在血管性痴呆治疗中的潜在应用与机制展望

黄慰雅¹, 李绍发², 杨琴³, 潘胜梅¹, 黄怡媛¹, 陈菊芳², 杨再职²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属西南医院, 广西 百色 533000;

3. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: 血管性痴呆 (VaD) 是由脑血管病变引发的进行性认知功能障碍综合征, 其病理机制涉及脑血管功能障碍、神经炎症、氧化应激及突触可塑性受损等多个交叉环节, 现有药物因单靶点局限难以满足临床需求。为挖掘 VaD 治疗的潜在候选药物, 本文系统综述 VaD 的核心病理机制与关键治疗靶点, 深入解析天然环烯醚萜苷类活性成分穗花牡荆苷 (Agnuside) 的已知药理作用, 重点梳理其多效性与 VaD 病理环节的潜在关联。现有研究表明, Agnuside 在膝骨关节炎及过敏性哮喘模型中可通过抑制 NLRP3 炎症体激活、调控 NF- κ B 等炎症信号轴发挥抗炎作用; 基于其酚羟基结构特性及同类化合物 (梔子苷) 的研究提示, 其可能通过激活 Nrf2/ARE 通路清除自由基, 发挥抗氧化保护作用; 体外实验则证实其可通过靶向 VEGFR2 促进血管内皮细胞增殖与血管生成。上述多元化生物活性与 VaD 多靶点病理特征高度契合。此外, 姜黄素、白藜芦醇等天然产物干预 VaD 的间接证据亦提示 Agnuside 可能具有同等潜力。本研究进一步提出, 未来需借助网络药理学与生物信息学预测靶点, 并在 VaD 动物模型中验证其疗效、优化剂量及探索靶点递送策略, 以期 VaD 的多靶点治疗提供新的候选药物及理论依据。

关键词: 血管性痴呆; 穗花牡荆苷; 神经血管单元; 神经炎症; 氧化应激

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2026)04-0656-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.04.024

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是由脑血管病变引发的进行性认知功能障碍综合征, 核心特征为记忆、执行及语言等功能进行性衰退, 常伴血管源性症状, 是仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的第二大常见痴呆, 其发病率随年龄增长呈指数级上升。随着人口老龄化加剧, VaD 给患者家庭带来沉重的经济负担。然而, 因 VaD 病理生理机制不明确且缺乏临床有效干预靶标, 目前尚无获批的标准治疗药物, 临床上多主要借鉴抗 AD 药物方案, 如胆碱酯酶抑制剂 (多奈哌齐、加兰他敏) 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂 (美金刚), 这些药物虽能部分改善 VaD 表型, 但效果不佳, 异质性明显^[1], 且这些药物无法逆转血管性损伤。因此, 针对 VaD 多因素发病机制, 寻找具有改善血管功能、抑制神经炎症、减轻氧化应激及保护神经突触的多靶点治疗 VaD 的药物, 是突破治疗瓶颈的关键。

穗花牡荆苷 (Agnuside) 是一种天然存在于牡荆属植物 (穗花牡荆、黄荆等) 中的环烯醚萜类活性成分, 其抗炎、抗氧化及血管保护作用与 VaD 病理机制高度契

合。在抗炎和抗氧化方面^[2], Agnuside 通过抑制滑膜组织缺氧标志物 HIF-1 α 的积累和 NLRP3 炎症体的激活, 可以缓解大鼠膝骨关节炎的滑膜炎和纤维化。有研究发现^[3], Agnuside 通过同时靶向 PI3K/Akt/NF- κ B-cFos、p38MAPKs/GATA3-STAT3 和 TGF- β -Smad/Beclin-LC3B 等多个信号轴, 改善小鼠的过敏性哮喘肺内稳态。除抗炎、抗氧化特性外, Agnuside 在血管保护方面也展现出潜力。研究表明^[4], Agnuside 可显著促进血管内皮细胞增殖, 并呈剂量依赖性增强内皮细胞血管生成能力, 对改善 VaD 脑血管功能障碍具有重要意义, 然而上述功能尚未在 VaD 模型中验证。

鉴于 VaD 治疗的迫切需求与 Agnuside 的潜在价值, 本综述旨在系统总结 Agnuside 的抗炎、抗氧化、血管保护等药理作用及分子机制, 探讨其在 VaD 中的应用潜力与研究方向, 为 VaD 多靶点治疗药物的研发及基础研究提供新的思路与理论依据。

1 VaD 的核心病理机制与治疗靶点

1.1 脑血管功能障碍 VaD 的完整发病机制是复杂

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2024JJH40274); 广西壮族自治区卫生健康委员会西医类自筹经费科研课题 (Z-L20251673); 右江民族医学院 2025 年度第一批校级科研课题 (yy2025ky053)

第一作者: 黄慰雅, 在读硕士研究生, 研究方向: 神经病学, E-mail: 18269124797@163.com

通讯作者: 李绍发, 主任医师, 研究方向: 神经内科、神经介入, E-mail: lishaofa88@sina.com

且多因素的,脑血管病变是 VaD 的最重要病因,高血压、高胆固醇、糖尿病和吸烟等是 VaD 常见的危险因素。临床上慢性脑灌注不足、脑小血管病、微梗死和脑淀粉样血管病等多种类型的血管病变均可引起 VaD 患者慢性脑血流不足,神经元、血管病理改变,进一步导致认知功能受损,而血管内皮细胞功能障碍是 VaD 的始动因素。血管内皮细胞不仅是维持血脑屏障完整性的核心,更是神经血管单元活动功能的关键环节。神经血管单元是血管内皮细胞与神经元、胶质细胞、血管平滑肌细胞、星形胶质细胞和周细胞共同构成的动态功能复合体,其彼此的信息传递不仅确保了脑血流的精确调节以满足代谢需求,且在大脑发育、营养、修复以及血脑屏障中发挥重要作用。有研究提出,保护 VaD 模型中神经血管单元的功能和结构完整性可以减轻小鼠的认知障碍^[5]。除调节脑血流外,血管内皮细胞还可表达多种营养因子和生长因子,为神经细胞提供营养和支持,促进神经干细胞分化为不同类型神经细胞。在脑损伤情况下,血管内皮细胞支持现有神经元的生存,并促进神经元、突触的修复和再生,在记忆和认知功能中发挥积极作用^[6]。研究表明^[7],血管内皮细胞功能障碍会导致紧密连接蛋白(如 Claudin-5)表达减少,增加血脑屏障的通透性,干扰神经-胶质-血管单元中细胞间的相互作用,从而对邻近脑组织造成损伤。同时,血管内皮细胞功能障碍还会导致一氧化氮通路崩溃,内皮型一氧化氮活性下降,引起血管舒张功能受损,脑血流精细调节失灵而进一步引发慢性脑灌注不足。在衰老、高血压、高脂血症等风险因素的作用下,血管内皮细胞功能损害引起脑血管结构改变、周细胞损伤和血管生成减少,导致脑血流失调、持续的脑低灌注和加重缺血后血脑屏障的损伤,进而加剧神经功能障碍^[8]。除此之外,还有研究提出^[9]在脑缺血条件下,星形胶质细胞内皮素-1 过度表达会激活 STAT3 通路,抑制海马区神经元发生及改变脂质代谢,导致认知障碍加重及影响疾病预后。

1.2 神经炎症 神经炎症贯穿 VaD 病理生理的全过程,且发挥关键调控作用。有研究显示,血管内皮功能障碍可引起 M1 型小胶质细胞的激活,同时促进促炎细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-16(interleukin-16, IL-16)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的表达和分泌,紧密连接蛋白 Occludin、Claudin-5 和 Zonula Occludens-1(ZO-1)重排,增加血管内皮细胞黏附分子的表达,破坏血脑屏障完整性^[10]。同时,内皮细胞与小胶质细胞的 CD39-A3AR 信号通路协调下降,腺苷生成减少无法抑制炎症,形成 VaD 持续的炎症微环境^[11]。有研究进一步提出,血脑屏障破坏后,渗漏的血浆蛋白(如纤维蛋白原等)会进一步激活小胶质细

胞,触发神经炎症,释放促炎因子(如 CXC 基序趋化因子配体 3 等),驱动脑白质损伤变性^[12]。有研究提出,脑缺血损伤后,会触发 NLRP3/Caspase-1 通路,促进白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)炎症因子分泌,扩大神经炎症级联反应^[13]。有研究发现,患者高表达 NLRP3/Caspase-1 是急性脑梗死继发 VaD 的独立预测因子(AUC=0.877)^[14]。除此之外,有研究提出血脑屏障破坏后,外周髓样细胞中髓系细胞高表达的触发受体 1 会促进促炎因子释放,进一步加剧认知功能的损害程度^[15]。总而言之,神经炎症是 VaD 血管损伤的放大器,也是其认知衰退的直接推手。

1.3 氧化应激 氧化应激一线粒体损伤轴是 VaD 病理机制的核心驱动力。线粒体是脑血管系统中活性氧的主要来源,慢性脑低灌注导致线粒体电子传递链功能障碍,活性氧爆发性累积会引起线粒体中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化剂的功能障碍,同时,活性氧还攻击线粒体脱氧核苷酸及心磷脂,导致线粒体膜电位崩溃及通透性转换孔异常开放,激活 Caspase-3 通路,加重氧化应激,加速海马神经元损伤^[16]。在 VaD 动物模型中,脑组织核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid2-related factor2, Nrf2)核转位减少, Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)表达升高,导致 GPx 和 SOD 等抗氧化物酶活性下降,加重 VaD 大鼠的认知行为障碍^[17]。有研究表明,活性氧除了影响上述信号通路外,还会激活小胶质细胞 MAPK-NF- κ B 信号轴,释放 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子,触发神经炎症,进一步加重认知障碍^[18]。有研究表明,通过抑制 ROS/NLRP3 轴,可以改善 VaD 大鼠的认知障碍,使大鼠水迷宫潜伏期显著下降^[19]。除此之外,慢性脑低灌注还可能会过度激活 PINK1/Parkin 通路,导致线粒体自噬失调,ATP 合成减少,神经元凋亡增加,而敲低 PINK1 可抑制神经损伤,改善认知功能^[20]。

1.4 突触可塑性受损 突触可塑性受损是 VaD 认知衰退的核心枢纽。一氧化氮作为调节基线血管张力和功能充血的最重要的内皮衍生血管扩张因子,是判断血管功能是否正常的关键指标,在维持血管张力,调节脑血流、神经发生、轴突生长和突触可塑性方面发挥重要作用。一氧化氮在 VaD 中具有“双刃剑”的特性,其在生理状态下是突触可塑性的关键介质,对血管和神经细胞具有保护作用,而过量的一氧化氮会通过突触前及突触后功能障碍、神经炎症、氧化应激、内质网应激等多方面导致神经元细胞损伤和死亡^[21]。有研究表明,慢性脑低灌注会导致线粒体功能障碍,ATP 合成下降使突触囊泡释放减少,长时程增强诱导失败,海马 CA1 区群峰电位增幅显著降低,进一步引发机体氧

化、生存和渗透性,在维护血管内皮功能和血管生成中发挥至关重要的作用。在脑低灌注缺氧条件下, VEGF/VEGFR-2 可通过 PI3K/AKT 信号途径诱导 Kv1.2 酪氨酸残基磷酸化,活化磷脂酶 C,提高细胞内磷酸肌醇水平,抑制 Caspase-3 活性,减少神经细胞凋亡,发挥神经保护作用^[29]。在 VaD 病理状态下,缺氧、慢性炎症和氧化应激可引起 VEGF 或 VEGFR 表达和活性降低,导致血管内皮细胞功能受损,内皮功能障碍,脑内血管生成不足,影响脑组织的供血和氧合,且进一步激化炎症反应和氧化应激,加剧 VaD 的病理过程^[30]。PILLARISSETTI P 等^[4]通过计算机模拟结合体外实验,系统阐释了天然化合物 Agnuside 作为 VEGFR2 激动剂的作用机制,该研究以 VEGFR2 激酶域晶体结构为靶点,经分子对接技术证实,Agnuside

可与 VEGFR2 的活性位点及变构位点形成稳定结合复合物,结合能高达-11.28 kcal/mol,预示着极强的结合亲和力,同时揭示二者结合依赖关键的氢键与疏水相互作用网络。这一计算预测在细胞水平得到了验证:在人脐静脉内皮细胞模型中,Agnuside 能以时间和剂量依赖的方式促进细胞增殖($EC_{50} = 1.376 \mu\text{g/mL}$),且该效应与 VEGF 信号通路的激活直接相关。上述结果共同证实,Agnuside 通过特异性靶向并激活 VEGFR2 发挥促血管生成功能,为其在血管内皮修复领域的潜在治疗价值提供了有力证据。除此之外,Agnuside 通过抑制 HIF-1 α 的积累和 NLRP3 炎性体的激活,进而抑制 IL-1 β 、IL-18 炎症因子的表达,并缓解滑膜炎和纤维化,这提示 Agnuside 可能通过抑制慢性炎症保护血管内皮^[2]。

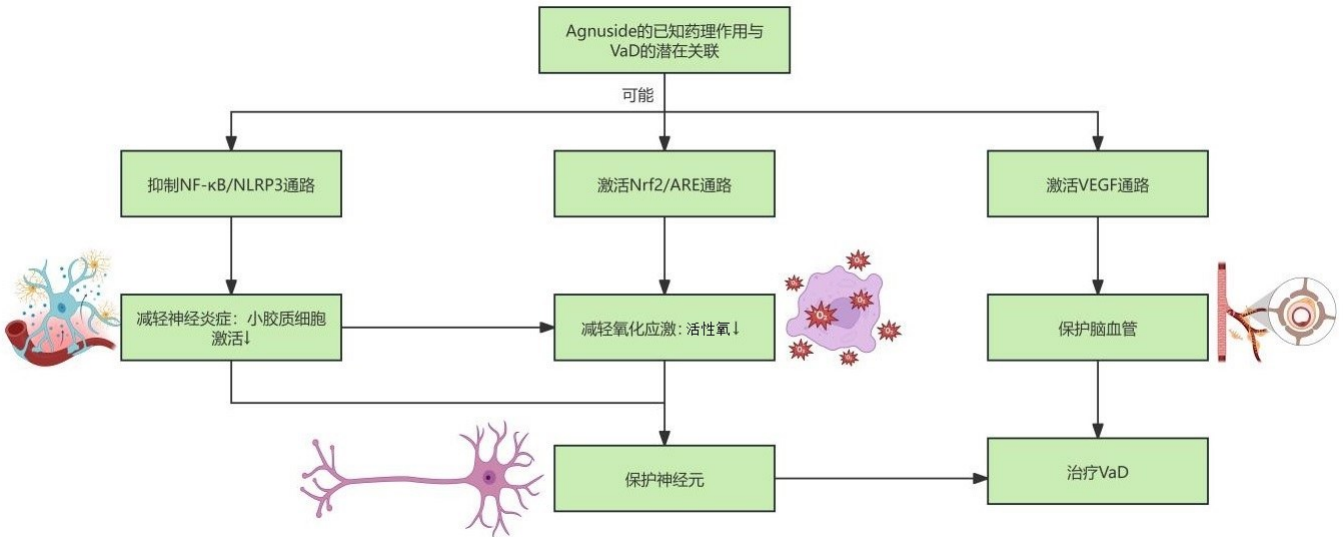


图 2 Agnuside 的已知药理作用与 VaD 的潜在关联(Created with BioRender, com <https://BioRender.com/bim9opy>)

2.4 支持 Agnuside 可用于治疗 VaD 的间接证据
中草药和天然产物是现代创新药物发现的重要来源,除抗阿尔茨海默病药物用于 VaD 的疾病治疗研究外,靶向 VaD 病理机制,已发现一些天然产物在体内、外研究中表现出较好的抗炎、抗氧化、神经保护及认知功能改善作用,发挥抗 VaD 的功能。有研究提出,姜黄素通过显著提升 VaD 大鼠模型脑内 SOD 活性,进而降低 MDA 等氧化损伤标志物,减轻海马体损伤,从而改善大鼠的认知功能,其作用呈剂量依赖性,且对青年和老年大鼠均有效^[31]。除此之外,阿司匹林姜黄素酯结合了姜黄素的抗炎抗氧化作用及阿司匹林的抗血小板聚集作用,在 VaD 模型中显著缩短大鼠的逃避潜伏期、总路程及增加目标象限停留时间,改善 VaD 大鼠的学习记忆能力^[32]。白藜芦醇是一种天然多酚化合物,广泛存在于葡萄、蓝莓等植物中。有研究表明^[33],白藜芦醇通过激活 Nrf2 通路,上调 SOD、GSH-Px 等内源性抗氧化物酶,减轻细胞的氧化损伤。同时,有研究还提出,白藜芦醇可以通过结合 LaminA 激活

SIRT1,增强干细胞活性,对血管内皮和神经元损伤起到保护作用^[34]。Edaravone 是一种强效自由基清除剂,在缺血性痴呆中显示疗效。在老年 VaD 患者中,Edaravone 通过清除羟基自由基和过氧亚硝酸盐,显著降低血清 MDA 水平,SOD 活性提升,最终改善患者的认知功能^[35]。Agnuside 与这些药物机制相似,可能具有同等或更优潜力。

3 未来研究方向:如何验证 Agnuside 对 VaD 的疗效?

3.1 基于网络药理学、生物信息学分析明确 Agnuside 在 VaD 中的靶点
网络药理学以网络科学和计算生物学为基础,系统解析药物与生物系统之间的相互作用规律,是阐明药物多靶点作用机制的重要工具;生物信息学则融合生物学、计算机科学和数学方法,专注于生物大数据的获取、处理与挖掘,为高效筛选药物靶点提供关键技术支持。两者在现代药物靶点发现与验证中高度互补,共同构建“假设生成—靶点优先验证”的一体化研究体系。目前,有关 Agnuside 的研究

仍较为有限。在后续工作中,可充分运用网络药理学与生物信息学手段,聚焦 VaD 的核心病理机制相关靶点——如神经炎症通路(NF- κ B/NLRP3)、氧化应激调控轴(Nrf2/ARE)以及血管保护关键因子(VEGFR2)等,系统构建 Agnuside 与上述靶点的互作网络。通过分子对接模拟、通路富集分析和蛋白互作网络预测等方法,深入挖掘 Agnuside 的多靶点协同作用潜力,从而为后续开展体外细胞实验和体内动物实验提供精准的分子依据,推动 Agnuside 作为多靶点抗 VaD 候选药物的研发进程。

3.2 动物模型选择 因大鼠具有与人类相似度较高的血管分布、来源经济易得、易存活、便于进行动物智能测试等优点,所以目前 VaD 动物模型多以大鼠为主。目前血管性痴呆的动物模型根据模型复制的方法可以分为很多种,较为推荐 VaD 模型为双侧颈动脉狭窄、微栓塞模型及高血压相关模型。双侧颈动脉狭窄通常通过在颈动脉周围放置部分阻塞的微线圈实现,是构建 VaD 动物模型的常见方法,其优势在于高度模拟人类模型脑低灌注导致的白质及神经损伤和认知障碍,且操作相对简便、可重复性强。微栓塞模型在 VaD 动物模型中具有模拟人类小血管病相关慢性脑低灌注及白质损伤的独特优势。而高血压相关模型在 VaD 研究中的核心优势在于病理机制高度贴合临床,可同时模拟血管硬化、慢性缺血、白质损伤及神经炎症,覆盖>80%的临床 VaD 患者的病理机制。除了动物模型的选择是实验的关键以外,还需结合 Agnuside 的药代动力学。Agnuside 属于生物药剂学分类系统Ⅳ类药物(低溶解性+低渗透性),其口服生物利用度低且血脑屏障穿透困难,未来需向提高 Agnuside 的脑靶向递送方向不断探索。

3.3 关键实验设计 想要验证 Agnuside 对 VaD 的疗效,除了动物模型的选择外,实验设计也非常关键。在 VaD 的动物实验研究中,行为学测试不仅是模型成功与否的“金标准”,更是连接病理机制和临床表现的核心桥梁。可以通过 Morris 水迷宫、T 迷宫、新物体识别、平衡木行走实验等评估动物模型的学习、记忆能力和运动协调能力,疗效评估则需结合行为学与分子机制共同验证。分子机制验证方面,可以进一步检测炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等),氧化标志物(MDA、SOD等)及血管相关蛋白(eNOS、Claudin-5等)来证实 Agnuside 是否能减轻 VaD 大鼠的认知障碍。除此之外,还可以结合影像学/病理学验证疗效,如 MRI 检测脑血流,免疫组化观察神经元存活和突触密度。

4 结论与展望

Agnuside 凭借其抗炎及抗氧化特性,是 VaD 治疗的潜力候选。然而,其应用于 VaD 仍面临许多挑战。首先,Agnuside 在 VaD 治疗中,剂量-效应关系不明

确,且中枢神经系统存在血脑屏障的限制,需重新探索其剂量优化挑战。其次,Agnuside 治疗 VaD 的长期安全性数据缺失,且可能通过影响 P-糖蛋白 ATP 酶活性导致疗效叠加或毒性累积,需设计长期毒理试验明确安全性窗口。最后,VaD 的核心病理机制涉及脑血管功能障碍、神经炎症、氧化应激、突触可塑性受损等多方面,需在 VaD 动物模型中系统评价其多靶点协调性。为解决上述挑战,需优先在 VaD 动物模型中验证 Agnuside 的疗效,并探索其对血管的作用。若疗效明确,可进一步开发为多靶点抗痴呆药物,甚至联合现有疗法,进一步填补 VaD 治疗的空白。

参考文献:

- [1] MCSHANE R, WESTBY M J, ROBERTS E, et al. Memantine for dementia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019,3(3):CD3154.
- [2] ZHANG L, LI X C, ZHANG H S, et al. Agnuside alleviates synovitis and fibrosis in knee osteoarthritis through the inhibition of HIF-1 α and NLRP3 inflammasome[J]. Mediat Inflamm, 2021, 2021:5534614.
- [3] TIRPUDE N V, SHARMA A, BHARDWAJ N. Agnuside mitigates OVA-LPS induced perturbed lung homeostasis via modulating inflammatory, autophagy, apoptosis-fibrosis response and myeloid lineages in mice model of allergic asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 106:108579.
- [4] PILLARISSETTI P, MYERS K A. Identification and characterization of agnuside, a natural proangiogenic small molecule[J]. Eur J Med Chem, 2018, 160:193-206.
- [5] ZHANG ZH, LIU H, ZHAO Z, et al. GJ-4 alleviates A β 25-35-induced memory dysfunction in mice through protecting the neurovascular unit[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127:110131.
- [6] WANG J, CUI Y X, YU Z Y, et al. Brain endothelial cells maintain lactate homeostasis and control adult hippocampal neurogenesis[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(6):754-767. e9.
- [7] KREMER R, WILLIAMS A, WARDLAW J. Endothelial cells as key players in cerebral small vessel disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2025, 26(3):179-188.
- [8] HU X M, DE SILVA T M, CHEN J, et al. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke[J]. Circ Res, 2017, 120(3):449-471.
- [9] LI J, JIANG W, CAI Y F, et al. Astrocytic endothelin-1 overexpression impairs learning and memory ability in ischemic stroke via altered hippocampal neurogenesis and lipid metabolism[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(3):650-656.
- [10] LIZANO P, PONG S, SANTARRIAGA S, et al. Brain microvascular endothelial cells and blood-brain barrier dysfunction in psychotic disorders[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(9):3698-3708.
- [11] TIAN M, KAWAGUCHI R, SHEN Y, et al. Decon-

structing the intercellular interactome in vascular dementia with focal ischemia for therapeutic applications [J]. *Cell*,2025,188(19):5157-5174. e20.

[12] LENNON M J,KARVELAS N,GANESH A,et al. The future of biomarkers for vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): proceedings of the 2025 annual workshop of the Albert research institute for white matter and cognition[J]. *Geroscience*,2025, 47(5):6177-6190.

[13] LIU H,ZANG C X,SHANG J M,et al. *Gardenia jasminoides* J. Ellis extract GJ-4 attenuates hyperlipidemic vascular dementia in rats via regulating PPAR- γ -mediated microglial polarization[J]. *Food Nutr Res*,2022,19: 66.

[14] 何阳转,周帆,李小静,等. 基于核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 信号通路构建列线图模型预测急性脑梗死溶栓治疗后继发性痴呆的价值[J]. *实用临床医药杂志*,2025,29(8):45-51.

[15] WILSON E N,WANG C C,SWAROVSKI M S,et al. TREM1 disrupts myeloid bioenergetics and cognitive function in aging and Alzheimer disease mouse models [J]. *Nat Neurosci*,2024,27(5):873-885.

[16] ZHANG Q, SONG Q X, YU R H, et al. Nano-brake halts mitochondrial dysfunction cascade to alleviate neuropathology and rescue Alzheimer's cognitive deficits [J]. *Adv Sci*,2023,10(7):2204596.

[17] 胡久略,商健,侯紫君,等. 温肾醒脑方对血管性痴呆大鼠脑组织 Nrf2-ARE 信号通路的影响[J]. *科学技术与工程*,2020,20(9):3533-3539.

[18] LIU S X,LIU J C,WANG Y H,et al. Oxidative stress: signaling pathways,biological functions,and disease[J]. *MedComm*,2025,6(7):e70268.

[19] YANG C W,HE Y X,REN S,et al. Hydrogen attenuates cognitive impairment in rat models of vascular dementia by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13 (20): 2400400.

[20] HONG T S,ZHOU Y,PENG L,et al. Knocking down peroxiredoxin 6 aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury by enhancing mitophagy[J]. *Neuroscience*,2022, 482:30-42.

[21] ZHANG X R,CHEN Z Y,XIONG Y Y,et al. The emerging role of nitric oxide in the synaptic dysfunction of vascular dementia[J]. *Neural Regen Res*,2025,20(2): 402-415.

[22] JAMIL Y,KRISHNASWAMI A,ORKABY A R,et al. The impact of cognitive impairment on cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*,2025,85(25):2472-2491.

[23] 徐子绚,宋杰,王平,等. 针刺调节胆碱能神经递质对血管性痴呆大鼠神经保护作用的机制[J]. *中华中医药杂志*,2024,39(11):5833-5838.

[24] BATTLE C E,ABDUL-RAHIM A H,SHENKIN S D, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments:a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2021,2021(2): CD13306.

[25] 丁智斌,宋丽娟,王青,等. 从动物模型的视角研究多发性硬化髓鞘保护和再生的小胶质细胞靶点[J]. *中国免疫学杂志*,2022,38(6):753-757.

[26] 胥虹贝,罗勇. 髓样细胞激活受体 2 调控氧糖剥夺/复氧模型小鼠小胶质细胞向 M2 型极化[J]. *解剖学报*,2021, 52(3):329-336.

[27] ZONG Y,LI H,LIAO P,et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2024,9:124.

[28] 黎勤学,肖晓岚,尹雷,等. 栀子苷对大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤氧化应激的保护作用[J]. *中国比较医学杂志*,2021,31(4):55-62.

[29] HAO T F,ROCKWELL P. Signaling through the vascular endothelial growth factor receptor VEGFR-2 protects hippocampal neurons from mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*,2013,63:421-431.

[30] WANG J P,FU X J,JIANG C,et al. Bone marrow mononuclear cell transplantation promotes therapeutic angiogenesis via upregulation of the VEGF-VEGFR2 signaling pathway in a rat model of vascular dementia [J]. *Behav Brain Res*,2014,265:171-180.

[31] TANG L,LI Y. Effects of plant compound curcumin on learning and memory of chronic cerebral hypoperfusion rats[J]. *Adv Mater Res*,2015,1120/1121:853-856.

[32] 栗时颖,向德标,曾娅玲,等. 阿司匹林姜黄素酯对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响[J]. *中国药师*,2018,21(8): 1347-1351.

[33] FRANCO F N,ARRIETA O A P,DE MELLO SILVA B,et al. Nrf2 cell signaling pathway is responsible for the antioxidant effect of resveratrol in aging[J]. *Geriatr Gerontol Int*,2024,24(9):954-961.

[34] LIU B H,GHOSH S,YANG X,et al. Resveratrol rescues SIRT1-dependent adult stem cell decline and alleviates progeroid features in laminopathy-based progeria [J]. *Cell Metab*,2012,16(6):738-750.

[35] 李小楠,舒刚明,张云霞,等. 依达拉奉治疗对老年血管性痴呆患者认知功能和炎症因子的影响[J]. *中国当代医药*,2021,28(7):68-70.

收稿日期:2025-09-19;修回日期:2025-11-16

(本文编辑 钟琳)