

李慧,董新刚,李伟峰. 调节性细胞死亡在血管性痴呆中的作用及中医药调控机制概述 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 146-156.

Li H, Dong XG, Li WF. Overview of traditional Chinese medicine's role in regulating the mechanism of regulatory cell death in vascular dementia [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 146-156.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.09.017

调节性细胞死亡在血管性痴呆中的作用及中医药调控机制概述

李 慧¹, 董新刚², 李伟峰^{1*}

(1.河南中医药大学康复医学院, 郑州 450046; 2.河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450046)

【摘要】 血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是一种由大脑损伤所引起的神经退行性疾病, 其发病机制尚未完全明确。现有大量研究表明, 凋亡、焦亡、自噬、铁死亡以及铜死亡等调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD) 的发生机制与 VD 病理机制有关。因此, 明确这些细胞死亡发生机制与 VD 病理机制之间的联系, 阐述 RCD 在疾病发病机制中的作用, 对于 VD 的防治具有重要意义。本文就 5 种 RCD 的发生机制在 VD 中的作用展开综述, 并总结了近几年中药通过干预这几种 RCD 防治 VD 的研究进展, 以期为进一步挖掘治疗 VD 的潜在靶点及中药新药的开发提供参考。

【关键词】 血管性痴呆; 调节性细胞死亡; 串扰机制; 铁死亡; 铜死亡; 中药防治

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 09-0146-11

Overview of traditional Chinese medicine's role in regulating the mechanism of regulatory cell death in vascular dementia

LI Hui¹, DONG Xingang², LI Weifeng^{1*}

(1. Rehabilitation Medicine College Hennan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Vascular dementia (VD) is a neurodegenerative disease caused by brain injury. Research on the processes leading to its occurrence is lacking depth. In recent years, it has been proposed that regulatory cell death (RCD) mechanisms, including apoptosis, pyroptosis, autophagy, ferroptosis, and cuproptosis, are related to the pathological mechanisms of VD. Therefore, studies aiming to explain the links between the mechanisms of regulatory death and the pathology of VD would be beneficial to our understanding of VD. This article provides a review of the roles of five mechanisms of RCD in VD and summarizes the recent progress made in researching the treatment of VD with traditional Chinese medicine, providing a resource for the development of new traditional Chinese medicine drugs.

【Keywords】 vascular dementia; regulatory cell death; crosstalk; ferroptosis; cuproptosis; traditional Chinese medicine prevention and treatment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 河南省科技发展计划 (242102310514); 河南省中医药科学研究专项课题 (2024ZY1006); 河南省中医药科学研究专项课题 (2024ZY1028); 河南省中医药科学研究专项课题重大专项 (2022ZYD05); 第七批全国名老中医药专家学术经验继承工作项目 (豫中医函[2022]3号)。

【作者简介】 李慧 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医脑病。E-mail: lihui08220012@163.com

【通信作者】 李伟峰 (1978—), 男, 副主任医师, 博士, 研究方向: 中医脑病临床与实验研究。E-mail: 1143001868@qq.com

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是一种与心、脑血管功能密切相关的神经退行性疾病^[1]。各种危险因素导致的出血、缺血性脑损伤以及脑灌注不足^[2],均可导致 VD。VD 作为第二大痴呆类型,近年来患病率呈上升趋势^[3-4]。然而目前 VD 的发病机制尚不完全明确,还没有 VD 的标准治疗方法^[5]。多项研究表明由脑灌注不足引起的神经细胞死亡、神经炎症异常等造成的皮质和海马中的神经元丢失或损伤是 VD 病理机制的关键因素^[6-7],与 VD 的发生发展密切相关。调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD)^[8]是受基因调控的细胞死亡形式,涵盖大量蛋白和相关信号通路的级联。RCD 涵盖的多个细胞死亡方式参与血管性痴呆的病理机制过程,包括凋亡、焦亡、自噬以及近几年提出的铁死亡和铜死亡。明确这些细胞死亡造成神经元损伤的相关靶点和信号通路,与 VD 病理机制之间的联系,从而减轻神经元的损伤有望成为防治 VD 的重要手段。

中医将 VD 归为“痴呆”“呆病”等疾病。诸多医家认为痰浊、瘀血痹阻脑络,日久致肾精亏虚是本病的基本病机^[9]。基于此病机,中医药近年来在防治 VD 的临床研究和药理研究中有显著成果,同时中医药具有“多靶点、多途径、多环节”来改善 VD 认知功能障碍和脑血管致病因素的优势^[10]。但目前中医药治疗 VD 的内在靶点尚不完全明确。因此,本文就 RCD 的发生机制及其在 VD 中的作用机制、串扰联系展开综述,并总结了近几年中药单方通过调控 RCD 相关作用靶点和信号通路防治 VD 的研究,以期为进一步挖掘治疗 VD 的潜在靶点及中药新药的开发提供参考。

1 血管性痴呆中调节性细胞死亡的作用

1.1 凋亡与 VD

细胞凋亡 (apoptosis) 是指神经细胞在多种因素的刺激作用下,激活凋亡相关的信号通路,活化相应的凋亡调节因子,导致神经细胞的死亡^[11]。其可通过内、外源性和内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 等途径发生。

内源性细胞凋亡主要由氧化应激、DNA 损伤等刺激致使细胞稳态失衡引起,线粒体外膜通透性 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 是该途径的关键节点,由 B 淋巴细胞瘤-2 (B cell-lymphoma, Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2

associated X protein, Bax) 等凋亡相关基因调控^[12]。Bax 和 Bcl-2 以及其他促凋亡蛋白聚集、镶嵌在线粒体细胞膜上, MOMP 促使线粒体释放核酸内切酶 (endonuclease G, ENDOG)、细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 等促炎因子。Cyt C 被释放到胞质后,凝聚凋亡酶激活因子-1 (APAF-1) 和半胱天冬酶 9 前体 (pro-caspase 9), 并与其形成复合体^[13], 同时切割激活 Caspase-9, 活化的 Caspase-9 负责下游效应物半胱天冬酶 3/7 (Caspase-3/7) 的活化, 进而导致细胞凋亡的发生。细胞膜上的死亡受体是诱发外源性细胞凋亡的关键因素, 死亡受体在其配体水平下降到阈值以下时被激活, 如肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 与相应配体结合后, 进而其发生构象变化, 允许细胞质衔接蛋白如 Fas 相关死亡域蛋白 (Fas-associated death domain, FADD) 介导 Caspase-8 前体活化, 进而促使 Caspase-3 前体活化, 诱导细胞死亡^[14]。许多研究发现 VD 模型大鼠脑中的神经元凋亡存在于海马 CA1 区^[15]。经基础研究发现, 在 VD 大鼠模型中, Bcl-2/Bax 蛋白的比例明显下降, 提示 Bcl-2/Bax 比例失衡造成的神经元损伤可能是 VD 发生的病理机制^[16]。Caspase-3 是神经凋亡细胞重要的蛋白标志物。Wang 等^[6]经研究证实, 在 VD 大鼠模型的脑中都能检测到裂解的 caspase 蛋白。Guan 等^[17]研究发现通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR) 信号通路可以显著降低 VD 模型大鼠海马区 Bcl-2/Bax 比例以及 Caspase-3 的含量, 降低神经元损伤, 改善学习记忆功能。这些研究证明两条细胞凋亡途径均参与了 VD 的发生发展。

ERS 介导的细胞凋亡通路, 主要指的是在缺氧、应激、感染等各种危险因素的作用下, 导致 ERS 中未折叠或折叠错误的蛋白质积累, 并进一步激活了未折叠蛋白反应, 造成内质网功能异常, 从而诱导了神经细胞的死亡。Xu 等^[18]研究发现在双侧颈总动脉阻断 (BCCAO) 大鼠 VD 模型中, 发现 ERS 相关通路蛋白激酶 R 样内质网激酶/真核生物起始因子 2 α /活化转录因子 4/增强子结合蛋白同源蛋白 (PERK-eIF2 α -ATF2-CHOP) 轴的激活显著增强, 同时也检测到另一种促细胞死亡途径, c-Jun 应激激活蛋白激酶 (JNK-cJun) 活性的增强。经研究证明 E₂ 给药可以显著降低 Caspase-3/8/12 的活性, 其可作为一种神经保护剂, 通过抑制 ERS 诱导的神经细胞

凋亡,进而减轻 VD 的症状^[18]。Guo 等^[19]在氧葡萄糖剥脱再复养 (OGD/R) 细胞模型以及大脑中动脉闭塞和再灌注 (MCAO/R) 的大鼠模型中,检测到 ERS 启动同时激活 PERK 及其信号通路,导致了细胞内 Caspase-3、Caspase-12 和 Bax 水平增加以及 Bcl-2 水平降低,最终导致神经元的凋亡,证实了 PERK 信号通路诱导的细胞凋亡和 VD 的病理机制相关。同时已有研究表明,靶向药物可以通过激活 PI3K/AKT/Nrf2 信号通路抑制氧化损伤,从而减少神经元的凋亡,改善 VD 症状^[20]。以上研究表明,抑制细胞凋亡能有效改善 VD,通过对神经细胞凋亡机制在 VD 中作用机制的研究,为靶向细胞凋亡治疗 VD 提供新思路。

1.2 自噬与 VD

细胞自噬是在神经元中主要作用是对功能异常的细胞器和蛋白质聚集体进行降解。其主要分为 3 个阶段:形成自噬体、自噬体融合以及和溶酶体形成自溶体、自溶体中底物的降解^[21]。自噬相关蛋白如 Beclin-1、P62 和 LC 3 等是自噬重要的标志物。自噬、自噬相关基因及其调节机制广泛参与神经系统相关疾病多方面的生理及病理过程,包括神经元突触的可塑性、神经细胞的死亡、神经元的损伤与丢失等^[22],其与 VD 的发生、发展密切相关。

正常的自噬对细胞有利^[23],但过高或者过低的自噬活动都不利于细胞的存活。有研究显示,脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 失调是血管性疾病的常见特征,而慢性低灌注不足 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 是 CBF 不足后的常见症状,被认为是 VD 的病理生理基础^[24]。在慢性脑灌注不足的状态下,大量功能障碍的神经元和蛋白质积累,导致自噬的激活。随着缺血状态的持续,自噬的活性会加大,造成缺血性损伤,并导致神经元细胞的死亡^[25],进而诱发 VD 的发生。研究表明,在双血管闭塞法建立的 VD 模型小鼠中,可以观察到细胞内自噬相关蛋白 Beclin-1、LC 3 II/I 表达较假手术组明显上调,而 P62 等蛋白的水平明显下降,在应用相关药物治疗后,可以显著观察到自噬相关蛋白水平的下降,减轻神经元损伤^[26]。同时 Yang 等^[27]研究证实雌激素能抑制自噬,同时起到减轻 VD 认知障碍和神经元损伤的作用。Xu 等^[28]经研究证明通过增强神经保护作用,可以减轻因 CCH 导致的异常自噬造成的突触可塑性的损伤,从而改善 VD 患者的学习记忆能力。Zhao 等^[29]通过实验表

明激活假定激酶 1/E3 泛素连接酶 (PINK 1/Parkin) 信号通路,可以显著减轻 VD 模型大鼠海马 CA1 区的神经元自噬,改善 VD 模型大鼠的缺血性脑损伤。抑制自噬相关靶点可以通过减轻神经细胞损伤,改善神经元突触的可塑性来改善 VD 症状,因此靶向自噬为 VD 提供新的治疗方案。

1.3 焦亡与 VD

焦亡是一种伴有炎症发生的细胞调节性死亡形式。由各种危险因素,造成各种炎症体的形成,随后是炎症体与凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 的聚集结合,引起 Caspase-前体活化,再进一步去激活胞质中的白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-18 和 消皮素 D (gasdermin D, GSDMD)。GSDMD-N (GSDMD 的活性形式) 随后将剪切细胞膜,促使细胞的破裂伴有促炎因子的释放,诱导细胞死亡^[30]。除经典焦亡途径外,还存在依赖 Caspase-4/5/11 的非经典焦亡途径。

在 VD 中,细胞焦亡会导致神经元的损伤、缺失和脑功能的损伤。其中由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP 3) 炎性小体介导的神经元焦亡已被证明参与各种神经系统疾病的发展^[31-32],包括 VD、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、脑缺血再灌注损伤等。已有研究表明,通过调控 NLRP 3 炎性小体信号通路可抑制下游焦亡相关炎性因子 Caspase-1、GSDMD-N 的表达,减轻炎症反应,改善 VD^[33]。Zhang 等^[34]通过体内和体外实验研究发现 ChemR 23 的激活可抑制 NLRP 3 炎性小体诱导的神经元焦亡,减轻炎症反应,并通过 PI3K/AKT/Nrf2 信号通路改善认知功能。Zhu 等^[35]通过培养 BV-2 小胶质细胞进行体外实验研究,证明通过抑制脾酪氨酸激酶/活性氧 (Syk/ROS) 信号通路,可以降低小胶质细胞的活性,抑制小胶质细胞焦亡相关调控因子 NLRP 3、ASC 和 Caspase-1 的表达,从而减少细胞死亡,减轻神经元的损伤。有研究证明慢性脑灌注不足可引起多个脑区,尤其是海马区的 NLRP 和黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 炎性小体的表达和活化增加,同时 AIM2 炎性小体会促进 VD 模型小鼠中的神经可塑性降低^[36]。在双侧颈总动脉狭窄 (BSCA) 小鼠模型中发现,AIM2 的基因敲除可以抑制皮质和海马神经元的焦亡,改善慢性脑灌注不足造成的 VD 认知障碍^[37-38]。以往研究表明,NLRP、AIM2 等细胞焦亡相关炎性小体部分通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和核因子 κ B

(NF- κ B) 信号传导导致缺血性卒中后神经元细胞死亡^[39]。以上研究证明, NLPR 3、AIM2 等炎性小体介导的焦亡信号通路有望成为治疗 VD 的关键靶点, 但需进一步研究证实。

1.4 铁死亡与 VD

铁是细胞存活的关键, 其参与氧运输、DNA 生物合成、ATP 合成, 作为线粒体三羧酸循环中各种蛋白质的辅助因子并参与介质的传递。由铁依赖性的氧化应激驱动的死亡形式称之为铁死亡^[40-41]。不同于以往常见的 RCD, 铁死亡 (ferroptosis) 有着不同的形态学和生化生理特征。铁死亡的形态学特征表现为细胞质膜破裂, 线粒体萎缩, 细胞核大小正常, 细胞器肿胀并伴有囊泡的形成, 染色质不聚集^[42]。其生化特征主要表现为胱氨酸/谷氨酸转运体系的抑制、细胞内铁超负荷引起的 ROS 的积累以及脂质过氧化物的增加^[43]。

铁死亡的发生涉及许多分子代谢机制调控。细胞外的 Fe^{3+} 经相关转铁蛋白进入到细胞内, 并被还原为 Fe^{2+} , 储存于细胞内不稳定铁库中。在各种危险因素的作用下, 铁库内的 Fe^{2+} 释放, 与细胞内存在的过氧化物发生芬顿反应, 产生具有氧化能力的自由基。当胞内 Fe^{2+} 过载时, 在酯氧合酶和 Fe^{2+} 的催化下, 细胞膜磷脂的多不饱和脂肪酸与胞内产生的自由基作用, 生成过量脂质过氧化物, 导致细胞死亡^[44]。同时, 细胞内产生的过量脂质过氧化物大部分由谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 清除^[45]。细胞膜上存在的 System Xc- 由 SLC3A2 和 SLC7A11 组成, 该系统将谷氨酸 (glutamate) 转出细胞, 同时将等量的胱氨酸 (cystine) 转运至细胞内并被还原为半胱氨酸, 协助谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的生成。当 System Xc- 功能受到影响时, 会阻碍 GSH 的合成。同时 GPX4 清除脂质过氧化物需要 GSH 的参与^[46], GSH 的生成减少会使细胞内产生的脂质过氧化物堆积, 造成细胞的氧化应激, 诱发铁死亡。

VD、AD 等神经性退行性疾病的机制研究中发现, 其神经元的损伤和神经突触的丢失等病理机制与铁死亡密切相关^[47-48]。Du 等^[49]在双侧颈总动脉闭塞的 VD 大鼠模型中发现, CCH 导致 VD 大鼠脑内铁离子的积累, 大量铁离子的堆积最终会导致神经细胞的氧化应激引起神经元的损伤, 而在大鼠海马 CA1 区检测到大量堆积的铁离子和神经元的损伤情况。同时 Tuo 等^[50]经实验研究证实铁螯合

剂能减轻大鼠模型中的缺血再灌注损伤。提示铁死亡可能是 VD 发生发展的潜在机制。Nrf 2 是减轻细胞损伤的关键靶点, 同时也是铁死亡的关键调节因子^[51]。研究表明, 核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2) 可以促进 GSH 和 GPX4 的表达, 增加细胞的抗氧化系统的能力, 另一方面, Nrf2 还能通过促进细胞内铁离子的转运, 减少细胞内铁离子的堆积, 从而抑制细胞铁死亡的发生^[52]。天麻素 (Gastrodin, GAS) 经证实可以通过 Nrf2/HO-1 信号通路改善氧化应激和铁死亡^[53]。同时有研究发现, AS 能显著提高 BCCAO 模型小鼠 GSH 的含量, 显著上调 Nrf2 和 GPX4 的表达, 下调环氧合酶 2 (COX 2) 和 elch 样 ECH 相关蛋白 (Keap1) 的表达, 其证明 GAS 通过激活 Nrf2/Keap1-GPx4 信号通路抑制海马神经元的铁死亡, 减少神经元损伤, 改善 VD 大鼠的学习功能^[54]。综上, 铁死亡可以作为 VD 的治疗靶点, 目前主要是通过抑制铁死亡脂质过氧化物的产生, 减轻氧化应激途径来改善神经元的损伤, 未来将进一步研究铁死亡其他调控途径, 为 VD 的预防和治疗开辟新的前景。

1.5 铜死亡与 VD

铜是人体最重要的微量元素之一, 同时也是细胞中所需酶的辅助因子和结构的重要组成部分^[55]。体内铜含量过高或过低均有危害, 低水平的铜不利于机体生长发育^[56], 而高水平的铜离子会对血管内皮和神经元造成损害^[57]。经研究证实, 阻断已知的细胞死亡形式, 铜离子仍可诱导细胞的死亡。铜死亡 (cuproptosis) 这一概念在 2022 年被首次提出, 铜死亡不同于以往的细胞死亡形式, 其主要是由于 Cu^{2+} 经转运蛋白进入细胞内, 被铁氧还蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1) 蛋白还原为 Cu^+ , 细胞内的 Cu^+ 与线粒体三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 中的脂化酶结合, 导致蛋白质的聚集, 同时促使铁硫蛋白的水平下降, 致使细胞发生蛋白质毒性应激, 造成细胞的死亡^[58-59]。

作为一种新型的调节性细胞死亡方式, 关于铜死亡与神经退行性疾病的相关研究尚处于初级阶段^[60]。大脑是机体内仅次于肝的含铜量最多的器官, 并且在大脑海马和皮质中都能检测到高水平的铜含量^[61]。铁硫蛋白大量缺失引起的线粒体功能障碍是铜死亡发生的主要机制之一^[59], 同时有研究证实大脑海马神经细胞的线粒体功能障碍引起的神经元损伤以及氧化应激是 VD 发生发展的关键机

制^[62]。因此有理由推断高浓度的大脑海马内的铜含量引起的铜死亡与 VD 的发生及不良预后有关,然而目前还并没有铜死亡在治疗 VD 方面相关作用机制的研究。基于以上,卓桂锋等^[63]推测铜死亡也存在于 VD 的发生发展过程,利用机器学习等生物信息学方法分析 VD 相关基因和铜死亡之间的联系,并预测和分析中药干预靶点,结果显示,二氢硫辛酸转乙酰基酶(DLAT)、ATP 酶 α/β (ATP7B)、二氢硫辛酰胺脱氢酶(DLD)等铜死亡相关基因在 VD 患者中表达异常,鱼鳔胶、海蛤壳等中药有望成为治疗 VD 的潜在药物,然而其是否可以通过抑制铜死亡相关调控通路来治疗 VD,还需进一步研究证实。抑制铜死亡相关靶点为预防和治疗 VD 提供新的思路。

2 RCD 之间的串扰机制

虽然不同的 RCD 在整体的调控机制上各不相同,但它们在分子水平上相互级联,互相连接,几种 RCD 之间的串扰是不可避免且必须的。例如,凋亡和自噬的发生机制存在复杂的串扰关系。正常水平的自噬可以通过降低细胞内 P62 的水平,进而减少活性氧的产生,减轻细胞凋亡^[8],同时自噬相关蛋白 Beclin-1 诱导细胞色素 C 从线粒体中释放,因

此过度的自噬促进细胞凋亡发生^[64]。相反 Bcl-2 是凋亡中的关键蛋白,通过抑制 Beclin-1 作用,从而抑制细胞异常自噬的发生^[65]。在外源性细胞凋亡中, Caspase-8 参与组成死亡诱导信号复合体 DISC,促进细胞凋亡发生^[14],同时 Caspase-8 活化后也可以起到切割 GSDMD 的作用,诱导细胞焦亡^[66]。因此 Caspase-8 在凋亡、焦亡中都是关键的调控因子。活性氧(ROS)在几种细胞死亡中起着连接作用,ROS 介导的脂质过氧化通过破坏线粒体外膜结构诱发凋亡和自噬,而 ROS 介导的自噬通过调节转铁蛋白受体来增加细胞内的铁离子含量,诱导铁死亡^[67]。RCD 之间的机制串扰如图 1 所示。同时有研究显示铁死亡的关键调节因子 GSH、GPX4 也可以充当细胞内的铜整合剂,减轻铜死亡,相反铜离子可以通过诱导 GPX4 的降解促进铁死亡,铜离子相关整合剂可以起到抑制铁死亡的作用,证实了铁死亡和铜死亡发生机制间存在串扰关系^[68],如图 2 所示。然而 RCD 之间的串扰机制在 VD 中的作用相关研究较少,其具体的调控机制还尚未明确,寻找不同 RCD 之间共同的调控靶点不仅利于更深入理解细胞死亡方式,还有益于发现药物防治 VD 的新靶点,是未来的主要研究方向。

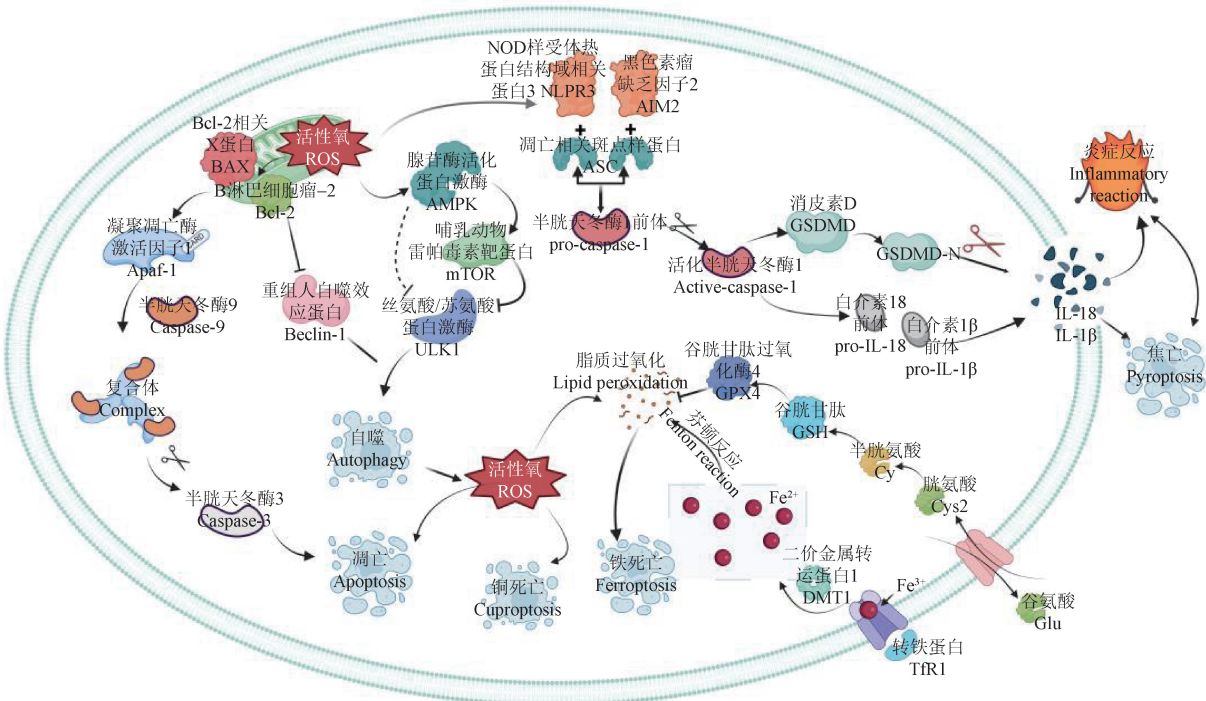


图 1 RCD 之间的机制图及串扰
Figure 1 Mechanism diagram and crosstalk between RCDs

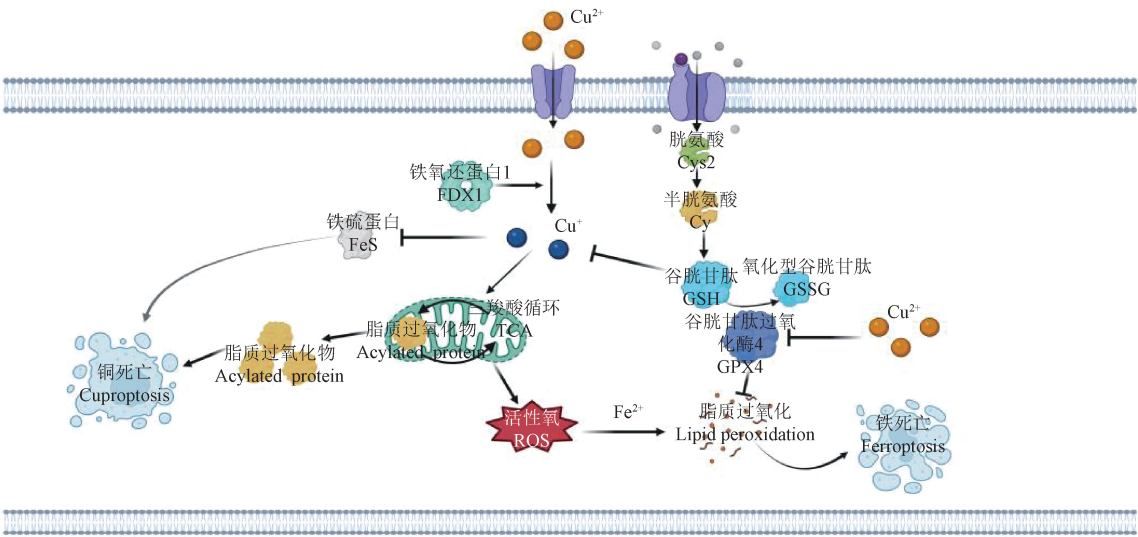


图2 铜死亡和铁死亡串扰机制图

Figure 2 Crosstalk Mechanism of cuproptosis and ferroptosis

3 中医药调控 RCD 相关靶点干预 VD

近年来,中医药在防治 VD 的研究中虽有较多成果,但其治疗 VD 的相关靶点还未完全明确。由以上总结得出神经细胞的死亡造成的神经元的损伤和丢失,以及神经元突触结构的改变是 VD 发展的重要机制。因此研究神经细胞死亡的相关靶点和信号通路调控机制对于 VD 新药的开发有重要的指导价值。

VD 的基本病机在中医理论中为“肾精阴虚,於阻脑络”,与痰浊和瘀血密切相关。因此 VD 的治法治则多以“活血化瘀,通络去浊,滋肾填精”为主。中药天麻具有祛风通络,平抑肝阳的功效。Chen 等^[20]通过建立双侧颈总动脉结扎(2-VO) VD 大鼠模型,经体内实验研究证实天麻提取物天麻素通过上调 PI3K/AKT/Nrf2 信号通路,可减轻氧化损伤,从而减少神经元的凋亡。Chen 等^[69]采用永久性大脑中动脉闭塞(pMCAO)所致 VD 大鼠模型进行体内实验,研究结果表明天麻素可通过抑制 Ca^{2+} /CaMKII 信号通路减轻 VD 患者的自噬功能障碍,减少神经元丢失,从而改善 VD 患者的认知功能。

滋肾活血方由国医大师刘祖贻创立^[70],方中何首乌、枸杞为君药,有滋补肝肾之效;桑椹子、益智仁共为臣药,可起到滋肾补血的作用;丹参、五味子、葛根、石菖等均为佐药;使药为郁金、山楂,有祛瘀止血的功效。以上诸药合用,可起到活血通络,滋阴补肾的良好功效^[71]。Yao 等^[72]采用双侧颈总动脉结扎法(2-VO)建立 VD 大鼠模型的体内实验,

以及在体外建立氧糖剥夺(OGR)损伤的神经血管单元(NVU)细胞模型,药物组采用滋肾活血方干预,结果显示滋肾活血方可上调 miR-124-3p 的表达,抑制神经细胞焦亡,从而对 VD 大鼠 NVU 神经元损伤有保护作用。同时 Zhao 等^[29]也通过建立 2-VO 大鼠 VD 模型证实滋肾活血方可通过上调 PINK1/Parkin 信号通路,显著减轻 VD 模型大鼠海马 CA1 区的神经元自噬,起到神经保护作用。

中药单复方通过调节程序性细胞死亡途径治疗 VD 的研究颇多,涉及多种不同的通路和靶点,总结有近几年中药单复方及中药有效成分调节 RCD 相关靶点及信号通路治疗 VD 的研究,见表 1。

4 总结与展望

血管性痴呆是一种由大脑损伤所引起的神经退行性疾病,其病理机制过程中存在多种形式的 RCD,目前不少研究阐明了多种 RCD,如凋亡、自噬、焦亡、铁死亡以及铜死亡等,与 VD 之间的联系密切。主要以 RCD 造成海马区的神经元的损伤和丢失、神经突触结构的改变,进而引起认知功能障碍的机制研究为主。因此明确 RCD 调控机制,抑制 VD 发生发展过程中 RCD 的作用,对于 VD 的防治具有重要意义。

VD 在中医理论中属“痴呆”“呆病”等范畴,诸多医家多认为本病病位在脑,涉及心、肝、肾三脏,属本虚标实之证^[84]。痰浊、瘀血痹阻脑络,日久致肾精亏虚是本病的基本病机,并据此提出了诸多理论和学说^[85],如王永炎院士提出了“毒损脑髓、脑

表 1 近五年中药调控 RCD 相关靶点及信号通路治疗 VD 的研究汇总

Table 1 Summary of research on traditional Chinese medicine regulating RCD related targets and signaling pathways for VD treatment in the past five years

调节性细胞死亡类型 RCD types	中药名称 Traditional Chinese medicine	主要成分 Main components	实验模型 Experimental model	相关分子/通路 Related molecules/pathways	参考文献 Reference
	琥珀 Succinum	乙酸乙酯提取物 Ethyl acetate extracts	HT22 细胞葡萄糖氧剥离 (OGD) 模型 HT22 cell OGD model	糖原合成酶激酶 3β/β-连环蛋白 GSK 3β/β-catenin	[73]
	益髓复勇汤 Yisui Fuyong tang	熟地黄、山茱萸、党参等 Radix Rehmanniae Praeparata, Cornus officinalis, Radix Astragali	改良 Pulsinelli 四血管闭塞法 VCI 大鼠模型 Modified Pulsinelli four-vessel occlusion method	脑源性神经营养因子-酪氨酸蛋白激酶受体 B、B 淋巴细胞瘤-2 BDNF-TrkB, Bcl-2	[74]
	参知健脑方 Shenzhi Jiannao formula	人参、知母、赤芍 Panax ginseng, Anemarrhena asphodeloides, Paeonia anomala subsp	永久性闭塞双侧颈总动脉结扎 (2-VO) 模型 VD 大鼠、谷氨酸诱导 PC12 细胞模型 Permanent occlusion of bilateral common carotid artery ligation (2-VO) model in VD rats and glutamate induced PC12 cell model	磷酸化蛋白激酶 AKT1 抗体、磷酸化蛋白激酶、半胱天冬酶 3 INS, p-AKT1, AKT1, caspase-3	[75]
	当归芍药散 Danggui-Shaoyao San	当归、芍药、白术等 Angelica sinensis, peony, Atractylodes macrocephala	永久性闭塞双侧颈总动脉结扎大鼠 VD 模型 2-VO model in VD rats	IκB 激酶/核因子 κB IKK/NF-κB	[76]
细胞凋亡 Apoptosis	当归 Angelica sinensis	欧前胡素 Imperatorin	海马 HT22 细胞缺氧低血糖模型 Hippocampal HT22 cell hypoxia hypoglycemia model	核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件 Nrf2/ARE	[77]
	羌活 Notopterygium root				
	石菖蒲 Acorus tatarinowii	β-细辛醚 β-asarone	双血管闭塞 VD 大鼠模型 2-VO model in VD rats	环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白、Beclin-1、LC3、P62 蛋白 cAMP/PKA/CREB, Beclin-1, LC3, P62	[26]
	滋肾活血汤 Zishen Huoxue Decoction	何首乌、枸杞、丹参 Polygonum multiflorum, wolfberry, Danshen	2-VO 模型 VD 大鼠 2-VO model in VD rats	PTEN 诱导激酶 1/帕金蛋白 PINK 1/Parkin	[29]
细胞自噬 Autophagy	积雪苷 Asiaticoside	积雪苷 Asiaticoside	2-VO 模型 VD 大鼠 2-VO model in VD rats	LC 3 II、Beclin-1 蛋白、哺乳动物雷帕霉素靶标通路 LC 3 II、Beclin-1 mTOR pathway	[78]
	天麻 Rhizoma Gastrodiae	天麻素 Gastrodin	2-VO 模型 VD 大鼠 2-VO model in VD rats	磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B PI3K/AKT	[20]
	滋肾活血汤 Zishen Huoxue Decoction	何首乌、枸杞、丹参 Polygonum multiflorum, wolfberry, Danshen	2-VO 模型 VD 大鼠; OGD 细胞模型 2-VO model in VD rats; OGD cell model	血清微小 RNA (miRNA)-124-3p miR-124-3p	[72]

续表1

调节性细胞死亡类型 RCD types	中药名称 Traditional Chinese medicine	主要成分 Main components	实验模型 Experimental model	相关分子/通路 Related molecules/pathways	参考文献 Reference
细胞焦亡 Pyroptosis	人参皂苷 Ginsenoside	20(S)-原人参二醇(PDD) 20(S)-Protopanaxadiol (PPD)	2-VO 模型 VD 大鼠 2-VO model in VD rats	NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、凋亡相关斑点样蛋白 NLRP3, ASC	[79]
	黄连 Coptis chinensis	小檗碱 Berberine	大鼠海马神经元 ODG 模型 Rats hippocampal neurons ODG model	过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 、核因子 κ B PPAR- γ , NF- κ B	[80]
	石斛多糖 Dendrobium nobile polysaccharides	多糖、石斛生物碱 Polysaccharides, Dendrobium alkaloids	2-VO 模型 VD 大鼠 2-VO model in VD rats	谷胱甘肽、xCT、谷胱甘肽过氧化物酶 4、PSD-95 蛋白 GSH, xCT, GPX4, PSD-95	[81]
铁死亡 Ferroptosis	天麻 Rhizoma Gastrodiae	天麻素 Gastrodin	BCCAO 大鼠 VD 模型 BOCCA model in VD rats	核因子-红细胞 2 相关因子 2/Keap1-谷胱甘肽过氧化物酶 4 Nrf2/Keap1-GPX4	[54]
	佛手散 Fo-Shou-San	当归、川芎 Angelica sinensis, Ligusticum chuanxiong	右侧单侧颈总动脉闭 VD 大鼠模型 Ruccao model in VD rats	核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 Nrf2/HO-1	[82]
	脑泰方 Naotaifang	黄芪、川芎 Huangqi, Chuanqiong	BV2 小胶质细胞的氧糖剥夺再复氧模型 BV2 microglia OGD/R model	骨形态发生蛋白 6/SMADs 蛋白 BMP 6/SMADs	[83]

络”学说,蔡圣朝倡导“温阳补肾”理论以及黎少尊教授根据中医古代典籍、文献记载及临证心得,提出了“三元络脑”学说等。中医药在防治 VD 中具有“多靶点、多途径、多环节”的优势,许多中药单体及其有效成分、中药复方,例如参知健脑方、黄连、天麻等可以通过相关信号通路和靶点调控减轻细胞死亡,减少海马神经元损伤,改善 VD 学习记忆能力。

然而对于血管性痴呆中多种 RCD 的机制研究,目前仍有很多需要进一步研究仍未解决的问题:现有的研究中,虽然已经初步证明 RCD 与 VD 的机制联系,以及中药通过调控 RCD 改善 VD 症状,但实验仍停留在基础实验阶段,尚未通过临床研究进一步证实,仍需要进一步进行临床实验,全面研究中药调控 RCD 的有效机制,确保药物开发的安全性和有效性,提高科研严谨性;随着研究的进一步深入,更多形式的 RCD 正在被探索,近期发现的双硫死亡、泛凋亡等在 VD 方面研究较少,其是否可以成为中药防治血管性痴呆的有效靶点,还需基础和临床实验的深入研究;RCD 之间的串扰机制在 VD 中的作用相关研究较少,其具体的调控机制还尚未明确,寻找不同 RCD 之间共同的调控靶点,研究难度较大,

是未来的主要研究方向。

本课题组根据第四批全国名老中医药专家黎少尊教授治疗本病的经验方,前期经小样本临床研究证实痴呆健脑方(由薯蓣丸、通窍活血汤化裁而来)可以明显改善 VD 患者的学习记忆功能^[86],课题组下一步将继续基于 RCD 调控机制的相关信号通路和靶点,探究痴呆健脑方治疗 VD 的机制,寻找中药防治 VD 的潜在靶点。

参考文献:

[1]

MORGAN A E, MC AULEY M T. Vascular dementia: From pathobiology to emerging perspectives [J]. Ageing Res Rev, 2024, 96: 102278.

[2]

HAN B, JIANG W, LIU H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Theranostics, 2020, 10(6): 2832–2848.

[3]

The Lancet Public Health. Reinvigorating the public health response to dementia [J]. Lancet Public Health, 2021, 6(10): e696.

[4]

BIR S C, KHAN M W, JAVALKAR V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105864.

[5]

KUANG H, ZHOU Z F, ZHU Y G, et al. Pharmacological

- treatment of vascular dementia: a molecular mechanism perspective [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(1): 308–326.
- [6] WANG X X, ZHANG B, XIA R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9601–9614.
 - [7] MA X, WANG Y, SHI Y, et al. Exosomal miR-132-3p from mesenchymal stromal cells improves synaptic dysfunction and cognitive decline in vascular dementia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 315.
 - [8] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486–541.
 - [9] 陆佳婧, 侯瑜超, 黄思维, 等. 从发病机制概述针刺治疗血管性痴呆的研究进展 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(17): 2556–2559, 2564.
LU J J, HOU Y C, HUANG S W, et al. Acupuncture in treating vascular dementia: a review from pathogenesis [J]. *World Chin Med*, 2023, 18(17): 2556–2559, 2564.
 - [10] BAI X, ZHANG M. Traditional Chinese medicine intervenes in vascular dementia: traditional medicine brings new expectations [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 689625.
 - [11] NÖSSING C, RYAN K M. 50 years on and still very much alive: ‘Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics’ [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(3): 426–431.
 - [12] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175–193.
 - [13] HU Y, BENEDICT M A, DING L, et al. Role of cytochrome c and dATP/ATP hydrolysis in Apaf-1-mediated caspase-9 activation and apoptosis [J]. *EMBO J*, 1999, 18(13): 3586–3595.
 - [14] KETELUT-CARNEIRO N, FITZGERALD K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-oh my! the many ways a cell can die [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167378.
 - [15] ZHAO T, FU Y, SUN H, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Ba_x/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(1): 60–70.
 - [16] WANG Z, ZHANG Z, LIU J, et al. *Panax Ginseng* in the treatment of Alzheimer’s disease and vascular dementia [J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(4): 506–514.
 - [17] GUAN T, XIAO Y, XIE X, et al. Dulaglutide improves gliosis and suppresses apoptosis/autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in vascular dementia rats [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5): 1561–1579.
 - [18] XU C, DAI Y, BAI J, et al. 17 β -oestradiol alleviates endoplasmic reticulum stress injury induced by chronic cerebral hypoperfusion through the Haemoglobin/HIF 1 α signalling pathway in ovariectomized rats [J]. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105119.
 - [19] GUO M M, QU S B, LU H L, et al. Biochanin A alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and p38MAPK signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 646720.
 - [20] CHEN Y X, YANG H, WANG D S, et al. Gastrodin relieves cognitive impairment by regulating autophagy via PI3K/AKT signaling pathway in vascular dementia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 671: 246–254.
 - [21] ZHANG X, WEI M, FAN J, et al. Ischemia-induced upregulation of autophagy preludes dysfunctional lysosomal storage and associated synaptic impairments in neurons [J]. *Autophagy*, 2021, 17(6): 1519–1542.
 - [22] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863.
 - [23] YANG Z, LIN P, CHEN B, et al. Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5) [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3048–3067.
 - [24] RAJEEV V, FANN D Y, DINH Q N, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1639–1658.
 - [25] WANG W, QIAO O, JI H, et al. Autophagy in vascular dementia and natural products with autophagy regulating activity [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105756.
 - [26] NING Z, ZHONG X, WU Y, et al. β -asarone improves cognitive impairment and alleviates autophagy in mice with vascular dementia via the cAMP/PKA/CREB pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155215.
 - [27] YANG Y, ZHAO L, LI N, et al. Correction to: estrogen exerts neuroprotective effects in vascular dementia rats by suppressing autophagy and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(9): 2505.
 - [28] XU L, QU C, LIU Y, et al. The environmental enrichment ameliorates chronic cerebral hypoperfusion-induced cognitive impairment by activating autophagy signaling pathway and improving synaptic function in hippocampus [J]. *Brain Res Bull*, 2023, 204: 110798.
 - [29] ZHAO Z, XIE L, SHI J, et al. Neuroprotective Effect of Zishen Huoxue Decoction treatment on Vascular Dementia by activating PINK1/Parkin mediated Mitophagy in the Hippocampal CA1 Region [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117172.
 - [30] BERGSBAKEN T, FINK S L, COOKSON B T. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(2): 99–109.
 - [31] HAN C, YANG Y, GUAN Q, et al. New mechanism of nerve injury in Alzheimer’s disease: β -amyloid-induced neuronal pyroptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 8078–8090.
 - [32] SUN R, PENG M, XU P, et al. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) regulates NLRP3-mediated neuronal pyroptosis following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 330.
 - [33] WARD R, LI W, ABDUL Y, et al. NLRP3 inflammasome

- inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 237–250.
- [34] ZHANG Y, ZHANG J, ZHAO Y, et al. ChemR23 activation attenuates cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion by inhibiting NLRP3 inflammasome-induced neuronal pyroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 721.
- [35] ZHU J, DU J, KOU W, et al. Probucol protects against brain damage caused by intra-neuronal pyroptosis in rats with vascular dementia through inhibition of the Syk/Ros pathway [J]. *Aging*, 2024, 16(5): 4363–4377.
- [36] CHEN J, SHU S, CHEN Y, et al. AIM2 deletion promotes neuroplasticity and spatial memory of mice [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 152: 85–94.
- [37] POH L, FANN D Y, WONG P, et al. AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4544–4560.
- [38] POH L, RAZAK S M B A, LIM H M, et al. AIM2 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic death in the cerebellum following chronic hypoperfusion [J]. *Exp Neurol*, 2021, 346: 113856.
- [39] FANN D Y, LIM Y A, CHENG Y L, et al. Evidence that NF- κ B and MAPK signaling promotes NLRP inflammasome activation in neurons following ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1082–1096.
- [40] DENG F, ZHENG X, SHARMA I, et al. Regulated cell death in cisplatin-induced AKI: relevance of *myo*-inositol metabolism [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(4): F578–F595.
- [41] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [42] TONG L, YU H, HUANG X, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches [J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 60.
- [43] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369–379.
- [44] HE Y J, LIU X Y, XING L, et al. Fenton reaction-independent ferroptosis therapy via glutathione and iron redox couple sequentially triggered lipid peroxide generator [J]. *Biomaterials*, 2020, 241: 119911.
- [45] HUANG X, SONG Y, WEI L, et al. The emerging roles of ferroptosis in organ fibrosis and its potential therapeutic effect [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109812.
- [46] ZHAO Y Y, YANG Y Q, SHENG H H, et al. GPX4 plays a crucial role in fuzheng kang' ai decoction-induced non-small cell lung cancer cell ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 851680.
- [47] ADENIYI P A, GONG X, MACGREGOR E, et al. Ferroptosis of microglia in aging human white matter injury [J]. *Ann Neurol*, 2023, 94(6): 1048–1066.
- [48] OU M, JIANG Y, JI Y, et al. Role and mechanism of ferroptosis in neurological diseases [J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101502.
- [49] DU S Q, WANG X R, XIAO L Y, et al. Molecular mechanisms of vascular dementia: what can be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion? [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3670–3682.
- [50] TUO Q Z, LEI P, JACKMAN K A, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11): 1520–1530.
- [51] LIU L, VOLLMER M K, KELLY M G, et al. Reactive gliosis contributes to Nrf2-dependent neuroprotection by pretreatment with dimethyl fumarate or Korean red ginseng against hypoxic-ischemia: focus on hippocampal injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(1): 105–117.
- [52] JI Y, ZHENG K, LI S, et al. Insight into the potential role of ferroptosis in neurodegenerative diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1005182.
- [53] JIANG T, CHENG H, SU J, et al. Gastrodin protects against glutamate-induced ferroptosis in HT-22 cells through Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 62: 104715.
- [54] LI Y, ZHANG E, YANG H, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in vascular dementia rats by suppressing ferroptosis via the regulation of the Nrf2/Keap1-GPx4 signaling pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6311.
- [55] KIM B E, NEVITT T, THIELE D J. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(3): 176–185.
- [56] GOODMAN V L, BREWER G J, MERAJVER S D. Copper deficiency as an anti-cancer strategy [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11(2): 255–263.
- [57] LUTSENKO S. Human copper homeostasis: a network of interconnected pathways [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2010, 14(2): 211–217.
- [58] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254–1261.
- [59] OLIVERI V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: an overview [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 841814.
- [60] GROMADZKA G, TARNACKA B, FLAGA A, et al. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases-therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9259.
- [61] KARDOS J, HÉJA L, SIMON Á, et al. Correction to: Copper signalling: causes and consequences [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 80.
- [62] CALABRESE V, GIORDANO J, SIGNORILE A, et al. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection [J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(12): 1588–1603.
- [63] 卓桂锋, 陈炜, 朱健敏, 等. 血管性痴呆铜死亡关键差异基因的生物信息学分析及防治中药筛选 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7120–7129.
- ZHUO G F, CHEN W, ZHU J M, et al. Bioinformatics analysis of cuproptosis in vascular dementia and screening of traditional Chinese medicine for prevention and treatment [J]. *Chin Tradit*

- Herb Drugs, 2023, 54(21): 7120–7129.
- [64] BISWAS U, ROY R, GHOSH S, et al. The interplay between autophagy and apoptosis: its implication in lung cancer and therapeutics [J]. Cancer Lett, 2024, 585: 216662.
- [65] KIST M, VUCIC D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications [J]. EMBO J, 2021, 40(5): e106700.
- [66] BEDOUI S, HEROLD M J, STRASSER A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(11): 678–695.
- [67] WANG B, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. Arch Toxicol, 2023, 97(6): 1439–1451.
- [68] MAO C, WANG M, ZHUANG L, et al. Metabolic cell death in cancer: Ferroptosis, cuproptosis, disulphidptosis, and beyond [J]. Protein Cell, 2024: pwae003.
- [69] CHEN T T, ZHOU X, XU Y N, et al. Gastrodin ameliorates learning and memory impairment in rats with vascular dementia by promoting autophagy flux via inhibition of the Ca^{2+} /CaMKII signal pathway [J]. Aging, 2021, 13(7): 9542–9565.
- [70] 张媛婷, 胡宗仁, 谢乐, 等. 滋肾活血方治疗肾阴虚血瘀型血管性痴呆的临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(1): 151–155.
- ZHANG Y T, HU Z R, XIE L, et al. Efficacy of zishen Huoxue prescription in the treatment of vascular dementia of kidney-Yin deficiency and blood stasis type [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2022, 34(1): 151–155.
- [71] 赵梓婷, 伍大华, 张秀丽, 等. 滋肾活血方对 2-VO 模型大鼠海马 CA1 区线粒体自噬的调节及神经元再生的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 8(20): 45–52.
- ZHAO Z T, WU D H, ZHANG X L, et al. Effect of zishen Huoxue prescription on regulation of mitophagy and neurogenesis in hippocampal CA1 region of 2-VO rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 8(20): 45–52.
- [72] YAO T, XIE L, XIE Y, et al. Protective effects of Zishen Huoxue recipe against neuronal injury in the neurovascular unit of rats with vascular dementia by interfering with inflammatory cascade-induced pyroptosis [J]. Neuropeptides, 2023, 102: 102358.
- [73] WEI C, ZHU Z, ZHENG J N, et al. Chinese medicine, succinum, ameliorates cognitive impairment of carotid artery ligation rats and inhibits apoptosis of HT22 hippocampal cells *via* regulation of the GSK3 β /catenin pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 867477.
- [74] GONG T, LUO Z, HUANG L, et al. Effect and mechanism of yisui fuyongtang (YSFYT) decoction on cognitive function and synaptic plasticity in rats with vascular cognitive impairment [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 1709360.
- [75] TIAN D, GAO Q, LIN J, et al. Uncovering the mechanism of the Shenzhi Jiannao formula against vascular dementia using a combined network pharmacology approach and molecular biology [J]. Phytomedicine, 2021, 90: 153637.
- [76] CAI H, CAI T, ZHENG H, et al. The neuroprotective effects of Danggui-Shaoyao San on vascular cognitive impairment: involvement of the role of the low-density lipoprotein receptor-related protein [J]. Rejuvenation Res, 2020, 23(5): 420–433.
- [77] LIAO X, ZHANG Z, MING M, et al. Imperatorin exerts antioxidant effects in vascular dementia via the Nrf2 signaling pathway [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5595.
- [78] GUO M, XU J, WANG S, et al. Asiaticoside reduces autophagy and improves memory in a rat model of dementia through mTOR signaling pathway regulation [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3): 645.
- [79] WANG X, SHI Y J, NIU T Y, et al. Neuroprotective effect of 20 (S)-Protopanaxadiol (PPD) attenuates NLRP3 inflammasome-mediated microglial pyroptosis in vascular dementia rats [J]. Neurosci Lett, 2023, 814: 137439.
- [80] ZHAO Y, LI Z, LU E, et al. Berberine exerts neuroprotective activities against cerebral ischemia/reperfusion injury through up-regulating PPAR- γ to suppress NF- κ B-mediated pyroptosis [J]. Brain Res Bull, 2021, 177: 22–30.
- [81] MING M, HU W, XIE G, et al. *Dendrobium nobile* polysaccharides attenuates ferroptosis and improves cognitive function in vascular dementia rats [J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2023, 38: 15333175231185236.
- [82] WANG J, SHI J, XIAO Y, et al. Fo-Shou-San ameliorates chronic cerebral hypoperfusion-induced cognitive impairment in mice by regulating *NRF2/HO-1* pathway against ferroptosis [J]. J Integr Neurosci, 2023, 22(2): 41.
- [83] LIAO J, WEI M, WANG J, et al. Naotaiyang formula attenuates OGD/R-induced inflammation and ferroptosis by regulating microglial M1/M2 polarization through BMP6/SMADs signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115465.
- [84] 陈昭, 吴林, 蓝雪琳, 等. 血管性痴呆发病机制中西医研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 40–44.
- CHEN Z, WU L, LAN X L, et al. Research progress on pathogenesis of vascular dementia in traditional Chinese medicine and western medicine [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(1): 40–44.
- [85] 王逢猛, 盖朋朋, 刘蓓, 等. 血管性认知障碍的中医药治疗进展 [J]. 中医临床研究, 2023, 15(9): 83–85.
- WANG F M, GAI P P, LIU B, et al. A review on treating vascular cognitive impairment in TCM [J]. Clin J Chin Med, 2023, 15(9): 83–85.
- [86] 李伟峰, 芦锰, 董新刚. 痴呆健脑方辅助西医常规疗法治疗轻中度血管性痴呆临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(3): 100–103.
- LI W F, LU M, DONG X G. Clinical study on Chidai Jiannao Decoction combined with western routine therapy for treatment of mild to moderate vascular dementia [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(3): 100–103.