

中药对脑小血管病的治疗作用及相关机制研究进展

王 鹏¹, 罗 霜¹, 何 雯^{1,2*}

1. 成都市第五人民医院 (成都中医药大学附属第五人民医院/第二临床医学院), 成都市老年疾病研究所 神经外科 四川 成都 611130
2. 成都中医药大学医学技术学院, 四川 成都 611137

摘 要: 脑小血管病 (cerebral small vessel disease, cSVD) 是导致老年缺血性和出血性中风及引发血管性痴呆的主要原因。目前, 多项基础和临床研究发现中药具有改善 cSVD 动物神经损伤和 cSVD 患者临床症状的效果, 其作用机制包括减轻神经炎症、促进突触形成、调控细胞自噬、抑制细胞凋亡和焦亡、改善神经递质释放、减少毒性蛋白积累、抗氧化应激和钙超载、抗血小板聚集及调节脑肠轴功能等。通过从中药复方和中药单体 2 个方面总结该领域研究进展和热点问题, 为今后 cSVD 的药物研发和临床治疗提供有益借鉴。

关键词: 脑小血管病; 中医经典名方; 中成药; 黄酮类; 萜类; 酚类; 醌类

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)22-7880-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.030

Research progress on therapeutic effect and related mechanisms of traditional Chinese medicine on cerebral small vessel disease

WANG Peng¹, LUO Shuang¹, HE Wen^{1,2}

1. Department of Neurosurgery, Chengdu Institute of Geriatric Diseases, Chengdu Fifth People's Hospital (Affiliated Chengdu Fifth People's Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/Second Clinical Medical College), Chengdu 611130, China
2. School of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Cerebral small vessel disease (cSVD) is the leading cause of elderly ischemic and hemorrhagic stroke, as well as the dominant cause of vascular dementia. At present, multiple preclinical and clinical studies have found that traditional Chinese medicine (TCM) has the effect of alleviating nerve damage in cSVD animal models and improving the clinical symptoms in cSVD patients. The possible drug mechanisms include reducing neuroinflammation, promoting synapse formation, regulating cell autophagy, inhibiting cell apoptosis and necrosis, improving neurotransmitter release, reducing toxic protein accumulation, anti-oxidant stress, anti-calcium overload, anti-platelet aggregation, and regulating brain-gut axis function. This paper summarizes the research progress and hot issues in this field from two aspects: TCM formulas and monomers, which brings beneficial references for future drug development and clinical treatment of cSVD.

Key words: cerebral small vessel disease; classic prescriptions of traditional Chinese medicine; Chinese patent drug; flavonoids; terpenes; phenols; quinones

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, cSVD) 是一类由脑部小血管结构和功能异常所引发的伴有周围脑实质损害的全脑性疾病^[1-2]。该病可导致 1/4 的老年患者出现缺血性脑卒中和出血性脑卒

中^[3], 是引发认知障碍与血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 的主要原因^[4]。cSVD 通常发病隐匿、进展缓慢, 并缺乏特异性症状, 容易被患者自身及临床医师所忽视。同时, 由于 cSVD 的发生与

收稿日期: 2024-05-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004066); 四川省自然科学基金资助项目 (2022NSFSC1386); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划 (YYZX2021047)

作者简介: 王 鹏, 博士, 主治医师, 从事脑血管疾病和神经肿瘤研究。E-mail: wangpeng@cdutcm.edu.cn

*通信作者: 何 雯, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, 从事临床药学研究。E-mail: hw_1215@cdutcm.edu.cn

年龄增长存在显著相关性^[2]，即便患者出现诸如痴呆、步态不稳等症状，临床医师也倾向于认为是自身机体衰老所致，从而未能有效地开展临床评估。近年来，随着国内外 cSVD 相关指南的陆续发布^[3,5-6]，研究者逐渐认识到 cSVD 在脑血管疾病中的重要地位。因此，开展发病机制、影像评估、临床诊断和药物治疗等方面研究，对减轻 cSVD 疾病负担和提升脑血管疾病的防治水平具有重要意义。

中药具有历史悠久、理论完善和方法独特的特点，极具中国特色的药物体系。在缺血性脑血管病领域，中药显示出良好的整体调理和全程治疗效果^[7-8]。目前，已有多项研究关注运用中药方法治疗 cSVD，内容涉及病因、病位、症状、治法和后遗症，文献数量逐年稳步增长^[9]。cSVD 在中医典籍中尚无对应病名，研究者根据具体症状将其归为“痴呆”“眩晕”“中风”或“郁证”等范畴^[10-11]。该病病位隐匿，病证繁多，病性为虚实夹杂、本虚标实，病机为脑络渐损、络损髓伤^[12-13]。治疗上多以补虚和活血化瘀为主，兼顾祛痰化湿、祛风通络和醒脑开窍等^[14]。同时，研究者深入研究黄酮类、萜类、酚类、醌类和生物碱类等中药单体治疗 cSVD 的药理效果和作用机制。本文将回顾近年来中药治疗 cSVD 相关文献，从中药复方和中药单体 2 个方面总结该领域研究进展和热点问题，为今后 cSVD 的药物研发和临床治疗提供有益借鉴。

1 中药复方治疗 cSVD

1.1 经典名方

补阳还五汤是目前研究较多的治疗 cSVD 的中医经典名方，出自清代典籍《医林改错》^[15]。该方黄芪用量独重，主要用于治疗中风之气虚血瘀证^[16]。有研究发现补阳还五汤可提高 cSVD 患者的认知能力、注意力和执行力，并可以显著降低血清超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸水平^[17-18]。有助于抑制 cSVD 患者慢性炎症反应，保护血管内膜，改善血液流变学及增加脑组织微循环和脑灌注^[19]。与单用多奈哌齐相比，多奈哌齐联合补阳还五汤可更好地改善脑卒中后认知障碍患者的神经功能和生活质量^[20]。近来的研究显示补阳还五汤可通过 1-磷酸鞘氨醇/1-磷酸鞘氨醇受体 1/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路改善永久性大脑中动脉闭塞小鼠的神经功能障碍，减少脑梗塞体积和脑出血^[21]。并可调控沉默信息调节因子 1 (silent

information regulator, SIRT1) 或调控磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN) 诱导的激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin 蛋白，进而影响细胞巨自噬或线粒体自噬，减轻脑缺血再灌注损伤^[22-23]。

地黄饮子最早见于宋代《圣济总录》，主治失语、运动障碍等暗瘵证^[24]。研究者通过 Meta 分析发现与单用化学药相比，地黄饮子加减或联合化学药可有效提高 VaD 患者临床治疗的有效率和中医证候，改善长谷川痴呆量表、简易智力状态检查量表和 Berg 平衡量表的评分^[25]。地黄饮子联合耳针 (神门、脑、肾、肝、脾和心 6 穴) 也具有改善 VaD 患者认知功能和日常生活能力的作用^[26]。动物研究显示地黄饮子能够改善大鼠缺血性脑损伤后学习记忆障碍，可能因为该药物可减少模型大鼠海马原位末端标记法阳性细胞数量和乳酸脱氢酶的释放，调节与突触形成和功能相关的细胞外调节蛋白和突触素的表达^[27]。周雨慧等^[28]研究显示地黄饮子的作用效应还可能与激活 PI3K/Akt 信号通路，降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 的表达，进而抑制模型大鼠海马 CA1 区神经细胞凋亡有关。

血府逐瘀汤同样出自清代《医林改错》^[29]。此方有活血化瘀和行气止痛之功，主治不同原因引起的胸中血瘀证，在心脑血管疾病方面应用广泛^[30-31]。国内研究者发现血府逐瘀汤或血府逐瘀汤合温胆汤可有效改善 VaD 患者的中医证候、认知功能和生活能力，并对患者血脂、凝血功能和血液流变学有改善作用^[32-33]。同时，融劭民等^[34]发现血府逐瘀汤联合奥拉西坦可减轻脑梗死后 VaD 患者的认知障碍，并且与单用奥拉西坦相比，联合用药能降低患者血清炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和血管内皮活性物质内皮素-1 水平。网络药理学研究显示血府逐瘀汤治疗 VaD 的作用机制与 PI3K/Akt、丝裂原活化蛋白激酶、缺氧诱导因子-1、叉头框蛋白 O 等信号通路相关，提示其可能调节包括细胞炎症、细胞自噬和细胞凋亡等多个生物学过程^[35]。

此外，研究显示桃红四物汤^[36]、通窍活血汤^[37-38]和升降散^[39]等中医经典名方也具有改善 cSVD 患者认知障碍和生活能力的效果。其作用机制可能与调控多种细胞信号通路、抑制细胞内钙超载、调节神经递质水平、保护血管内皮细胞、减少氧化应激与炎症及改善细胞自噬和凋亡等有关^[40-43]。后续研究

应加强对中医经典名方的整理和挖掘,深入药效和机制研究,为经典名方治疗 cSVD 提供理论依据。

1.2 中成药

中成药具有体积小、计量准、便于携带和服用方便等优势,在临床上广泛用于治疗各类脑血管疾病。《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》2020 年版基于循证医学证据推荐了 5 种治疗 cSVD 相关血管性认知障碍的药物,包括银杏叶片(含银杏叶标准提取物 EGb761)、复方丹参片、复方苳蓉益智胶囊、通心络胶囊及天智颗粒^[44]。其中,天智颗粒用于肝阳上亢证、复方苳蓉益智胶囊用于肾虚痰瘀证、复方丹参片用于瘀血阻络证。贝叶斯网状 Meta 分析显示这 5 种中成药或中成药联合化学药比单用化学药有更高的有效率,可显著改善简易智力状态检查表评分,且有较好的安全性^[45]。但部分研究具有一定的局限性,存在设盲不足、指标不清和报告不详等问题^[46],后期仍需多中心大样本的高质量随机对照试验加以验证。在作用机制方面,研究显示以上药物可通过调控多种生物学过程进而改善 cSVD 动物模型学习记忆障碍等症状。如银杏叶片可以抑制 cSVD 认知障碍大鼠模型的氧化应激和炎症反应,提升多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺神经递质水平^[47-48];复方丹参片能够调节神经递质释放,抑制脑组织炎性损伤,减轻脂质过氧化反应并促进血管新生^[49];复方苳蓉益智胶囊通过调控 PI3K/Akt 信号通路增强大鼠肾上腺嗜铬瘤 PC12 细胞神经细胞活力,降低 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 分泌,抑制神经炎症和细胞凋亡^[50];通心络胶囊可抑制星形胶质细胞焦亡,并减少星形胶质细胞周围毒性 β -淀粉样多肽的积累^[51];天智颗粒可修复 VaD 大鼠神经突触结构损伤,并通过上调突触素和突触后致密蛋白 95 从而增强突触可塑性^[52]。

其他中成药如养血清脑颗粒、脑泰方胶囊、藤杖通络颗粒、脑络通和脑安胶囊等也在临床中被用于 cSVD 患者的治疗。养血清脑颗粒或养血清脑颗粒联合化学药(丁苯酞或多奈哌齐)可改善 cSVD 患者认知损伤和生活能力,提升简易精神量表、蒙特利尔认知功能量表和日常生活能力评定量表评分^[53-55]。其作用机制可能与抑制海马小胶质细胞活化增生、舒张血管内皮、减轻氧化应激、降低炎症反应并上调 β -连环素蛋白、血管内皮生长因子和 5-羟色胺和改善脑组织血流状态相关^[56-58]。脑泰方胶囊基于“血实宜决、气虚宜掣”理论能有效改善

cSVD 患者眩晕、健忘、寐差和尿频等临床症状^[59],并在一定程度上缓解脑白质高信号、血管周围腔隙和脑微出血等 cSVD 患者影像学特征性改变^[60-62]。化学信息学与转录组学研究显示脑泰方药物机制涉及多个生物过程和信号通路,包括炎症、血管舒张和收缩、缺氧、血管生成、凝血、神经血管单元、神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路和 5-羟色胺能突触等^[63]。目前,一项针对脑泰方胶囊治疗高血压性 cSVD 疗效和安全性的多中心、随机、双盲和安慰剂对照试验已开展,以进一步证实该药的临床治疗作用^[64]。藤杖通络颗粒是血瘀型 cSVD 患者中医证候有效的独立治疗因素,能改善患者红细胞相关指标,并降低血压波动^[65]。脑络通和脑安胶囊可提高 cSVD 患者认知功能和日常生活能力,二者药效机制包括降低患者血清同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白水平,及降低 IL-6 和增高脑源性神经营养因子与神经元特异性烯醇化酶水平,从而减轻炎症反应、保护血管内皮、改善脑血流动力学和白质纤维束功能^[66-67]。

2 中药单体治疗 cSVD

2.1 黄酮类成分

黄酮类成分是广泛分布在自然植物中并对人体健康产生重要影响的一类化合物,特征为结构中含有 2 个苯环并通过 3 个碳原子相互连接(C6-C3-C6)^[68]。研究显示槲皮素、黄芩苷和葛根素等黄酮类中药单体具有改善 cSVD 动物模型组织损伤与功能障碍的作用。

槲皮素是黄芪、红花、银杏叶和柴胡等多种中药的主要活性成分之一。Li 等^[69]发现槲皮素能促进人脑微血管内皮细胞的生存、迁移和血管生成,通过胞质接头蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)途径保护内皮细胞免受氧化应激,通过转录激活因子 6/葡萄糖调节蛋白 78 途径抑制内质网应激,并通过提高血脑屏障连接蛋白的水平维持血脑屏障的完整性。同时,槲皮素可激活 PINK1/Parkin 信号通路降低 VaD 大鼠炎症因子水平,并增强神经元自噬现象,提高神经递质水平,减轻海马神经元损伤^[70]。槲皮素还可通过增强小胶质细胞 M₁ 向 M₂ 样表型的转换,显著减轻 VaD 小鼠脱髓鞘,改善动物的焦虑和抑郁样行为^[71]。以上实验表明槲皮素通过减轻细胞氧化应激、炎症反应和神经脱髓鞘及提升细胞自噬、血脑屏障连接蛋白和神经递质水平等多个生物学过程,发挥治疗

cSVD 的药理作用。

黄芩苷是来源于黄芩素的一种苷类化合物,在黄芩、银杏叶和葛根等中药中广泛存在。实验显示黄芩苷可显著改善 VaD 大鼠海马损伤和认知障碍,其机制与减轻神经髓鞘脱失和促进再生、抑制神经炎症和激活 Wnt/ β -连环蛋白途径及抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径相关^[72]。黄芩苷还可通过激活脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体 B/PI3K 信号通路抑制海马组织神经细胞凋亡^[73],并通过激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 信号通路抑制氧化应激损伤,提升海马 CA1 区神经元核蛋白与突触素表达^[74]。表明黄芩苷改善 cSVD 认知症状的主要原因可能是该药物对海马功能障碍的调节。近期的研究表明黄芩苷在改善海马神经元损伤的同时,还可有效调节肠道微生物群^[75],提示未来可基于脑肠轴进一步探索黄芩苷治疗 cSVD 的作用机制。

葛根素是一种异黄酮类衍生物,主要存在于葛根、葛花、柴胡和牛膝等中药。在 VaD 大鼠模型中,葛根素可通过上调海马甲基 CpG 结合蛋白 2 磷酸化,改善神经元形态,增强学习记忆能力,从而对神经细胞起到保护作用^[76]。Zhu 等^[77]研究显示葛根素可呈剂量相关性减轻 VaD 大鼠的病理损伤,抑制氧化应激,改善神经元损失、突触结构可塑性和内皮血管舒张功能,这主要由活性氧依赖的瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 2/N-甲基-D-天冬氨酸受体途径所介导。葛根素还可通过抑制细胞凋亡,调节神经递质和减轻炎症反应等多种方式改善 VaD 动物模型神经组织损伤和功能障碍^[78]。

此外,田蓟苷^[79]、山柰酚^[80]等黄酮类成分也具有减轻脑缺血动物模型认知损伤,改善肢体障碍和缓解病理损伤的作用。

2.2 萜类成分

萜类成分是分子骨架含有异戊二烯单元(C-5 单元)的一类化合物,是很多中药的有效成分。银杏内酯和人参皂苷等萜类化合物均具有治疗 cSVD 的药理效应。银杏内酯是银杏叶所特有的活性成分,具体包含银杏内酯 A~C 和白果内酯等单体形式,具有显著的抗血小板聚集、抗炎、抗氧化和抗凋亡等心脑血管保护作用^[81]。已有的临床研究表明银杏内酯可显著缓解 cSVD 患者认知障碍,提高日常生活能力,具有推广价值^[82-83]。银杏二萜内酯联合多奈哌齐可显著提升 cSVD 患者简易智能精神状态检查量表、蒙特利尔认知评估量表和日常生活活动能

力量表的评分,且不影响肝肾功能指标和不良反应总发生率^[84]。Huang 等^[85]发现银杏内酯可减轻 Toll 样受体 4/NF- κ B 途径介导的炎症反应,提高氧-葡萄糖剥夺细胞的存活率,改善 VaD 大鼠学习记忆障碍。进一步使用纳米级血浆来源外泌体作为载体,递送银杏内酯入脑以提高药物积累量,提升治疗效果^[86]。人参皂苷是人参的主要活性成分,包含人参皂苷(Rb₁、Rb₂、Rb₃)等人参二醇和人参皂苷(Rg₁、Rg₂、Re)等人参三醇在内的多种单体成分^[87-88]。研究显示人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Rg₂ 可通过抑制细胞凋亡进而改善 VaD 动物模型记忆障碍,其机制可能与调控 G 蛋白偶联雌激素受体 1 表达^[89]及调控 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白、热休克蛋白 70 和 p53 等凋亡相关蛋白表达有关^[90]。近期的研究显示人参皂苷 Rb₃ 联合 β -细辛醚和人参皂苷 Re 联合灯盏花素均可改善 VaD 动物学习和认知能力,其作用机制包括减轻氧化应激、抗海马凋亡和抑制炎症反应^[91-92]。

2.3 酚类成分

酚类成分是一类结构中含有芳香环且直接连接羟基的化合物,研究显示白藜芦醇和姜黄素等天然来源的酚类成分可改善 cSVD 相关认知障碍。白藜芦醇是一种多酚类抗氧化剂,存在于虎杖、桑白皮和土茯苓等中药中。白藜芦醇可通过抗氧化应激、抑制细胞凋亡和减轻干扰素基因刺激因子/TANK 结合激酶 1/干扰素调节因子 3 途径介导的炎症反应,增强慢性脑灌注不足大鼠的学习记忆能力^[93-94]。同时,白藜芦醇也可通过调控 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,从而激活细胞自噬和抑制神经元凋亡,改善大鼠模型的认知功能^[95]。Hattori 等^[96]观察了白藜芦醇长期摄入对颈动脉狭窄或闭塞患者影响,结果显示长期口服白藜芦醇 30 mg 可改善此类患者的脑血流量,并显示出缓解患者血管性认知功能障碍的临床价值。姜黄素是一种来源于姜黄、莪术和川郁金等中药的多酚类成分,具有改善内皮功能和动脉硬化的作用^[97-98]。研究显示姜黄素可通过抑制神经炎症、细胞凋亡和细胞焦亡多个途径减轻慢性脑灌注不足合并糖尿病大鼠模型的认知损伤^[99]。贾瑞敏等^[100]发现姜黄素可以改善 VaD 大鼠肠道菌群结构,减少诱导型一氧化氮合成酶及自由基过表达,缓解动物模型记忆功能障碍。

2.4 醌类成分

醌类成分是中药中含有不饱和和环二酮结构的化

合物, 目前发现丹参酮 II_A 和百里醌等醌类成分具有改善 cSVD 动物模型功能障碍的效果。丹参酮 II_A 是丹参的主要成分, 其可通过抗氧化作用和调节兴奋性氨基酸水平减轻 VaD 大鼠认知损伤^[101]。后续的研究显示丹参酮 II_A 还可抑制 VaD 大鼠一氧化氮合酶活性, 减少一氧化氮含量, 并增强胆碱乙酰转移酶和乙酰胆碱酯酶等胆碱能系统的活性^[102]。Kong 等^[103-104]发现丹参酮 II_A 联合骨髓间充质干细胞移植比单药治疗能更有效地改善 VaD 大鼠的认知能力, 这与二者可协同抗氧化、抗海马区神经元凋亡、减弱微管相关蛋白 Tau 磷酸化及增强中枢胆碱能系统活性有关。百里醌是维吾尔族常用药材黑种草子的有效成分, 具有较强的抗氧化应激和神经保护作用^[105]。当前仅有部分研究报道百里醌可通过

抑制氧化应激改善脑 cSVD 相关认知障碍^[106], 仍需进一步观察和验证该药物的治疗效果。

此外, 川芎嗪^[107]和小檗碱^[108]等生物碱类成分也对 cSVD 相关认知障碍有一定改善作用。值得注意的是, 目前关于中药单体治疗 cSVD 的研究仍处于初级阶段, 其作用效果和机制途径仍需进一步研究, 后续还需开展药物临床试验来证实其治疗效果。

3 结语与展望

中药治疗 cSVD 是一个备受关注且前景广阔的领域。随着相关研究的不断深入, 越来越多的中药复方或单体被发现具有抗炎、抗氧化和抗凋亡及调控神经递质、细胞自噬和细胞焦亡等多种生物学效应, 显示出治疗 cSVD 的良好疗效和潜力 (图 1)。

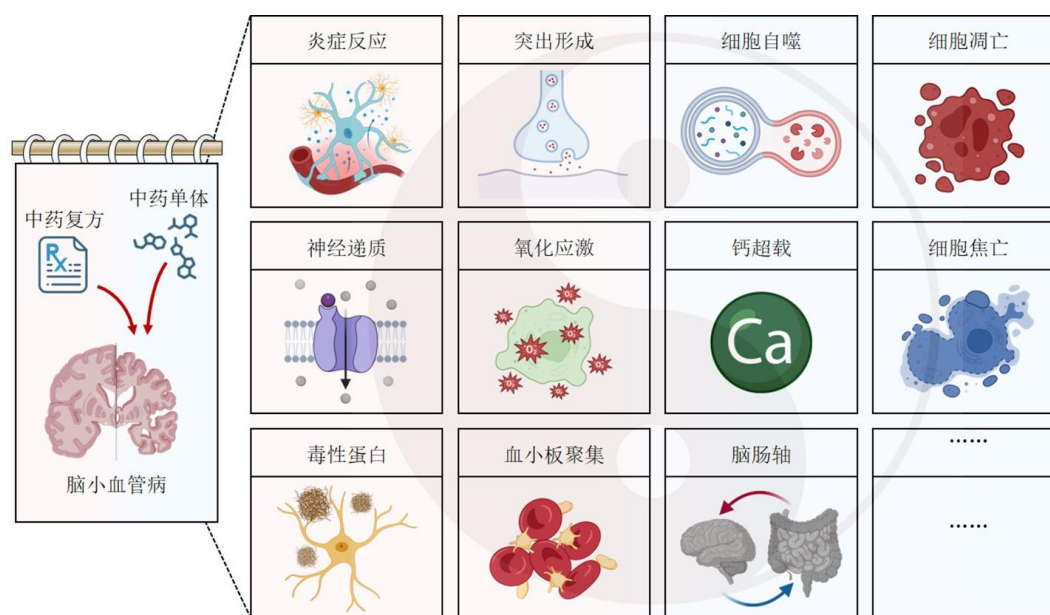


图 1 中药治疗脑小血管病的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine in treating cerebral small vessel disease

中药治疗的优势在于其多靶点和多途径的作用机制, 能从多个方面调节机体的生理功能。同时, 中医讲究辨证施治, 即根据患者的年龄、症状和体质等因素制定个性化的治疗方案。可以更好地满足患者的需求, 提高治疗效果。然而, 中药治疗 cSVD 也面临一些问题和挑战: (1) 目前 cSVD 的病理生理过程和详细发病机制尚未完全阐明, 这给针对性治疗药物的研发和临床应用带来了一定困难; (2) 中药治疗 cSVD 还可能多种作用靶点, 仍需深入开展药效机制研究, 如笔者所在团队初步发现中药可能通过调控 Ras 相关蛋白 1 信号通路影响血管

内皮细胞-细胞连接和血管通透性, 进而调节 cSVD 内皮功能障碍和血脑屏障损伤; (3) 尽管部分临床试验显示中药有治疗 cSVD 的潜在疗效, 但这些试验往往存在样本量小和设计不严谨等问题, 尚难以被广泛接受和认可。在未来, 应借助人工智能和大数据等先进技术, 全面深入地研究中药的药效机制、药物筛选、结构优化和联合用药, 并开展高质量的药物临床试验, 为进一步使用中药治疗 cSVD 提供有力支持, 为广大患者带来更好的治疗效果和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hannawi Y. Cerebral small vessel disease: A review of the pathophysiological mechanisms [J]. *Transl Stroke Res*, 2023: 302-320.
- [3] Wardlaw J M, DeBette S, Jokinen H, *et al.* ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease [J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(2): CXI-CLXII.
- [4] Hainsworth A H, Markus H S, Schneider J A. Cerebral small vessel disease, hypertension, and vascular contributions to cognitive impairment and dementia [J]. *Hypertension*, 2024, 81(1): 75-86.
- [5] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7): 716-726.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南 2020 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(8): 807-818.
- [7] Zhang H Y, Jin B W, You X Y, *et al.* Pharmacodynamic advantages and characteristics of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of ischemic stroke [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(4): 496-508.
- [8] Fan G H, Liu M L, Liu J, *et al.* Traditional Chinese medicines treat ischemic stroke and their main bioactive constituents and mechanisms [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(1): 411-453.
- [9] Li T T, Sun Q H, Wang B Y, *et al.* Analysis of CiteSpace knowledge map for traditional Chinese medicine prevention and treatment of cerebral small vessel diseases [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(8): 2228-2236.
- [10] 王若兰, 张晓乐, 韩祖成. 脑小血管病机制研究及中西医治疗研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(12): 113-117.
- [11] 牟雷, 龚胜兰, 马华萍, 等. 基于数据挖掘的中医药治疗脑小血管病用药规律研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(10): 1770-1775.
- [12] 任北大, 孙梓宽, 李丹溪, 等. 基于中医系统论策略的脑小血管病全周期辨治及用药思路 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(23): 3400-3405.
- [13] 朱心怡, 王雨晴, 李楠楠, 等. 基于“络损髓伤”理论治疗缺血性脑白质病分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(7): 1217-1221.
- [14] 焦薇薇. 基于真实世界的血管性痴呆用药规律挖掘及知识图谱构建研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [15] Sun L Y, Ye X H, Wang L L, *et al.* A review of traditional Chinese medicine, Buyang Huanwu Decoction for the treatment of cerebral small vessel disease [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 942188.
- [16] 刘婉沂, 张英丰, 周欣, 等. 补阳还五汤抗脑缺血的作用机制研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(3): 411-418.
- [17] 林楠, 郭文娟, 李佳霖, 等. 补阳还五汤改善血管性痴呆病人认知及生活能力疗效的 Meta 分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(4): 629-635.
- [18] 陈克龙, 宋成城, 陈凌. 益气活血法在脑小血管病认知障碍患者中的临床应用 [J]. *中华全科医学*, 2023, 21(10): 1767-1769.
- [19] 谢克航. 不同黄芪剂量的补阳还五汤对脑小血管病 hsCRP、HCY 的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [20] 雷海军, 贺中正, 王国军. 补阳还五汤加减方联合多奈哌齐及个体化认知训练对脑卒中后认知功能障碍患者康复的影响观察 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(2): 158-165.
- [21] Liu W Y, Zhou X, Zeng K Q, *et al.* Study on the action mechanism of Buyang Huanwu Decoction against ischemic stroke based on S1P/S1PR1/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116471.
- [22] Li H, Peng D, Zhang S J, *et al.* Buyang Huanwu Decoction promotes neurogenesis via sirtuin1/autophagy pathway in a cerebral ischemia model [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 791.
- [23] Jiao K Y, Lai Z L, Cheng Q C, *et al.* Glycosides of Buyang Huanwu Decoction inhibits inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion via the PINK1/Parkin mitophagy pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117766.
- [24] 严淑婷, 李若岚, 白杨, 等. 地黄饮子加减治疗血管性痴呆研究进展 [J]. *现代中医药*, 2020, 40(6): 97-101.
- [25] 王成锦. 地黄饮子治疗血管性痴呆有效性及安全性的 Meta 分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [26] 张相鹏, 武密山, 袁超, 等. 应用耳针联合地黄饮子治疗血管性痴呆的临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(11): 2670-2672.
- [27] Hu R, Yin C L, Wu N, *et al.* Traditional Chinese herb Dihuang Yinzi (DY) plays neuroprotective and anti-dementia role in rats of ischemic brain injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(3): 444-450.
- [28] 周雨慧, 苗明三, 芦锰, 等. 地黄饮子加减方对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区神经元损伤的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 53-61.
- [29] 贺木兰, 王玺, 何成峙, 等. 基于化学成分、药理作用及网络药理学的血府逐瘀胶囊质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(11): 3886-3897.

- [30] Yang Y, Su C, Zhang X Z, *et al.* Mechanisms of Xuefu Zhuyu Decoction in the treatment of coronary heart disease based on integrated metabolomics and network pharmacology approach [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2023, 1223: 123712.
- [31] Xu A Q, Wen Z H, Su S X, *et al.* Elucidating the synergistic effect of multiple Chinese herbal prescriptions in the treatment of post-stroke neurological damage [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 784242.
- [32] 吴志伟. 加减血府逐瘀汤治疗血管性痴呆临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [33] 胡玉霜, 张德全. 温胆汤合血府逐瘀汤加减治疗轻型血管性痴呆痰阻血瘀证临床观察 [J]. *河南中医*, 2022, 42(6): 905-909.
- [34] 融劲民, 张京苗, 高嘉, 等. 血府逐瘀汤联合奥拉西坦对脑梗死后血管性痴呆患者认知功能及 NO、ET-1、IL-6 水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(9): 1247-1250.
- [35] 李和教, 黄毅岚, 黄易. 基于网络药理学研究血府逐瘀汤治疗血管性认知功能障碍的作用机制 [J]. *海南医学*, 2021, 32(9): 1092-1098.
- [36] 赵凰宏, 韩冠先, 关东升, 等. 天麻钩藤饮联合桃红四物汤加减治疗肝阳上亢兼瘀血阻络型血管性痴呆 60 例临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(4): 906-908.
- [37] 张凯欣. 通窍活血汤加减治疗脑小血管病相关轻度认知功能障碍的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [38] 张姗. 通窍活血汤化裁治疗脑小血管病认知功能障碍(瘀血阻络型)的临床疗效观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [39] 史江峰. 升降散治疗血管性痴呆的临床及实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [40] He R X, He F J, Hu Z L, *et al.* Analysis of potential mechanism of herbal formula Taohong Siwu Decoction against vascular dementia based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 1235552.
- [41] Ge C L, Wang X M, Huang Z G, *et al.* Tongqiao Huoxue Decoction ameliorates learning and memory defects in rats with vascular dementia by up-regulating the Ca^{2+} -CaMKII-CREB pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(11): 823-830.
- [42] 李东东, 陈晶. 通窍活血汤治疗血管性认知障碍和痴呆的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(10): 103-108.
- [43] 高成林, 王瑞旋, 陈娟. 加味升降散对血管性痴呆模型大鼠海马神经元表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1757-1760.
- [44] 《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.
- [45] 李锋森, 刘志勇, 乔明亮, 等. 口服中成药治疗血管性痴呆疗效与安全性的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. *中国药师*, 2022, 25(4): 655-663.
- [46] 张昕洋, 廖星, 刘雪梅, 等. 中成药治疗脑小血管病相关认知功能障碍随机对照试验的结局指标应用分析 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(7): 751-758.
- [47] Jiang S, Ma X J, Chen Y Y, *et al.* Effects of ginkgo diterpene lactone on brain inflammation and oxidative stress in rats with cognitive impairment of cerebral small vessel disease [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6382-6390.
- [48] 刘进, 周杰, 李王文, 等. 不同剂量银杏叶提取物对血管性认知功能障碍大鼠认知功能和神经递质水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(2): 182-186.
- [49] 梁小娜, 林娟, 李新, 等. 复方丹参片及其拆方对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力的改善作用和机制探讨 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2884-2890.
- [50] 韩沁, 许宵钰, 耿艺菲, 等. 基于网络药理学探讨复方苁蓉益智胶囊治疗轻度认知障碍的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(2): 334-343.
- [51] Wang B, Lyu Z K, Chan Y J, *et al.* Tongxinluo exerts inhibitory effects on pyroptosis and amyloid- β peptide accumulation after cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5788602.
- [52] 张鹏飞, 姚晰晨, 刘晨, 等. 天智颗粒对 VD 大鼠海马 SYN、PSD95 表达及突触可塑性的影响 [J]. *中医学报*, 2023, 38(8): 1717-1724.
- [53] 李娜, 贾晓静, 司景荣. 丁苯酞联合养血清脑颗粒对脑小血管病认知障碍的疗效 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2020, 21(3): 362-365.
- [54] 马春潮, 郭洁, 姜昭, 等. 养血清脑颗粒联合多奈哌齐对脑小血管病认知障碍的疗效观察 [J]. *山西中医药大学学报*, 2020, 21(3): 196-198.
- [55] 寻璐, 李娜, 贾晓静, 等. 养血清脑颗粒对脑小血管病认知障碍患者血清 $\text{A}\beta_{1-42}$ 水平的影响 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2022, 23(3): 357-360.
- [56] Li J, Ma Y Y, Liu B, *et al.* Effect of Yangxue Qingnao Granule on the expression of CD11b in CA1 region of hippocampus of vascular dementia rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2016, 36(5): 619-623.
- [57] 曲阜. 养血清脑颗粒心脑血管保护作用及药效物质基础研究 [D]. 天津: 天津大学, 2017.
- [58] 赵永艳, 刘莹莹, 吴胜英. 养血清脑颗粒治疗血管性痴呆大鼠的实验研究 [J]. *安徽医药*, 2022, 26(6): 1102-

- 1106.
- [59] 余瑞宁, 方锐, 周月, 等. 葛金文教授基于“血实宜决, 气虚宜掣”运用脑泰方治疗高血压脑小血管病临证撮萃 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(3): 445-448.
- [60] 汤哲雅. 基于 Fazekas 评分、FIB、Hcy 变化探讨脑泰方治疗高血压脑小血管病 (脑白质病变) 的疗效特点 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [61] 刘佳. 脑泰方胶囊防治高血压脑小血管病脑血管周围间隙扩大 (气虚血瘀、风痰阻络证) 的临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [62] 张雅妮. 脑泰方胶囊治疗高血压脑小血管病脑微出血 (气虚血瘀、风痰阻络证) 的临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [63] Zhao D, Yi Y Q, He Q, *et al.* Exploring the regulatory mechanism of Nao Tai Fang on vascular Dementia's biological network based on cheminformatics and transcriptomics strategy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114065.
- [64] Fang R, Hu H, Zhou Y, *et al.* Efficacy and safety of Naotafang Capsules for hypertensive cerebral small vessel disease: Study protocol for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 967457.
- [65] 卞跃峰, 单莉莉, 乔天慈, 等. 藤杖通络颗粒对血瘀型脑小血管病患者红细胞相关指标、血压变异性及中医证候的影响 [J]. 中医学报, 2024, 39(4): 854-858.
- [66] 蒋辉, 骆守真, 郑艳, 等. 脑络通治疗脑小血管病的疗效及多模态 MRI 评估 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(11): 1609-1613.
- [67] 刘海顺, 饶凯华, 黄文新, 等. 脑安胶囊联合尼莫地平、认知训练对脑小血管病伴轻度认知障碍患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2022, 44(9): 3076-3079.
- [68] Williamson G, Kay C D, Crozier A. The bioavailability, transport, and bioactivity of dietary flavonoids: A review from a historical perspective [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2018, 17(5): 1054-1112.
- [69] Li M T, Ke J, Guo S F, *et al.* The protective effect of quercetin on endothelial cells injured by hypoxia and reoxygenation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 732874.
- [70] 唐森, 方建, 高立功, 等. 基于 PINK1/Parkin 通路研究槲皮素减轻血管性痴呆大鼠海马神经元损伤的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6529-6535.
- [71] Tan Z H, Yang G, Qiu J, *et al.* Quercetin alleviates demyelination through regulating microglial phenotype transformation to mitigate neuropsychiatric symptoms in mice with vascular dementia [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5): 3140-3158.
- [72] 肖伊宁. 黄芩苷对血管性痴呆认知功能、白质损伤和神经炎症的影响及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [73] 刘感哲, 经屏. 黄芩苷对脑小血管病大鼠认知功能的影响及机制 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(8): 802-806.
- [74] 陈景, 杨磊, 左亚杰, 等. 黄芩苷改善慢性脑低灌注大鼠认知障碍的作用及机制研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(7): 1333-1338.
- [75] Song J X, Li M X, Kang N, *et al.* Baicalein ameliorates cognitive impairment of vascular dementia rats via suppressing neuroinflammation and regulating intestinal microbiota [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 208: 110888.
- [76] Wang H Q, Zhang M, Zhao J X, *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.
- [77] Zhu T T, Zhu M L, Qiu Y, *et al.* Puerarin alleviates vascular cognitive impairment in vascular dementia rats [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 717008.
- [78] 王丹, 史宏硕, 王宗浩, 等. 葛根素治疗血管性痴呆作用机制研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(2): 98-102.
- [79] Sun T, Tan L J, Liu M M, *et al.* Tiliarin improves cognition in a vascular dementia rodent model by targeting miR-193b-3p/CaM- and miR-152-3p/CaMKII α -mediated inflammatory and apoptotic pathways [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1118808.
- [80] 张君, 程笑, 杨欢, 等. 山奈酚对慢性脑缺血大鼠学习记忆能力的影响及机制探讨 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 39-44.
- [81] 王刚, 姚明江, 徐立, 等. 银杏内酯类成分治疗缺血性脑卒中药理作用机制的研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 216-220.
- [82] 包蕾, 马莉. 银杏内酯对血管性痴呆患者认知功能及血清 Hcy、hs-CRP、TNF- α 水平的影响 [J]. 贵州医药, 2021, 45(8): 1191-1193.
- [83] 任鹏, 李赟, 王薇, 等. 中药注射液治疗血管性痴呆的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2863-2878.
- [84] 刘姗姗, 罗力亚, 刘翠青. 银杏二萜内酯葡胺联合多奈哌齐改善脑小血管病认知功能障碍的效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(26): 43-46.
- [85] Huang L J, Shi Y J, Zhao L. Ginkgolide B alleviates learning and memory impairment in rats with vascular dementia by reducing neuroinflammation via regulating NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 676392.
- [86] 黄丽娟. 血浆外泌体作为药物载体的制备及探讨其负载银杏内酯 B 在痴呆模型中对改善认知功能协同作用的研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2021.

- [87] Liu S L, Chen W J, Zhao Y, *et al.* Research progress on effects of ginsenoside Rg₂ and Rh₁ on nervous system and related mechanisms [J]. *Molecules*, 2023, 28(23): 7935.
- [88] 马琳, 景永帅, 张丹参. 人参皂苷对缺血性脑卒中的保护作用及其机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 498.
- [89] Shen F M, Wang J, Gao F, *et al.* Ginsenoside Rg₁ prevents cognitive impairment and hippocampal neuronal apoptosis in experimental vascular dementia mice by promoting GPR30 expression [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 2412220.
- [90] Zhang G Z, Liu A L, Zhou Y B, *et al.* *Panax ginseng* ginsenoside-Rg₂ protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(3): 441-448.
- [91] 邓敏贞, 钟晓琴, 高志杰, 等. 人参皂苷 Rb₃ 联合 β -细辛醚对血管性痴呆模型小鼠的改善作用及其机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(16): 1967-1973.
- [92] 陈欣悦, 宋冬冬, 赵晴. 人参皂苷 Re、灯盏花素组合物对血管性痴呆大鼠的神经保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6036-6039.
- [93] Ozacmak V H, Sayan-Ozacmak H, Barut F. Chronic treatment with resveratrol, a natural polyphenol found in grapes, alleviates oxidative stress and apoptotic cell death in ovariectomized female rats subjected to chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19(4): 176-186.
- [94] Kang N, Shi Y Y, Song J X, *et al.* Resveratrol reduces inflammatory response and detrimental effects in chronic cerebral hypoperfusion by down-regulating stimulator of interferon genes/TANK-binding kinase 1/interferon regulatory factor 3 signaling [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 868484.
- [95] Wang N, He J T, Pan C L, *et al.* Resveratrol activates autophagy via the Akt/mTOR signaling pathway to improve cognitive dysfunction in rats with chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 859.
- [96] Hattori Y, Kakino Y, Hattori Y, *et al.* Long-term resveratrol intake for cognitive and cerebral blood flow impairment in carotid artery stenosis/occlusion [J]. *J Stroke*, 2024, 26(1): 64-74.
- [97] Fleenor B S, Carlini N A, Campbell M S. Curcumin and arterial function in health and disease: Impact on oxidative stress and inflammation [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019, 22(6): 459-464.
- [98] 张惜琴, 范媛媛, 梁靓靓, 等. 姜黄素纳米制剂抗消化系统肿瘤的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1440-1445.
- [99] Zheng Y L, Zhang J W, Zhao Y, *et al.* Curcumin protects against cognitive impairments in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion combined with diabetes mellitus by suppressing neuroinflammation, apoptosis, and pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107422.
- [100] 贾瑞敏, 麻莉, 麻晓玲, 等. 姜黄素对血管性痴呆大鼠肠道菌群代谢及记忆功能障碍改善的作用机制分析 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 174-178.
- [101] 何治, 潘志红, 鲁文红. 丹参酮 II_A 对血管性痴呆小鼠的神经保护作用机制初探 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 3022-3024.
- [102] 孔德燕. 丹参酮 II_A 对血管性痴呆大鼠脑组织一氧化氮含量、一氧化氮合酶活性及胆碱能系统的影响 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(17): 2797-2799.
- [103] Kong D Y, Liu Q, Xu G X, *et al.* Synergistic effect of tanshinone II_A 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.
- [104] Kong D Y, Luo J F, Shi S L, *et al.* Efficacy of tanshinone II_A and mesenchymal stem cell treatment of learning and memory impairment in a rat model of vascular dementia [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2021, 41(1): 133-139.
- [105] Isaev N K, Genrikhs E E, Stelmashook E V. Antioxidant thymoquinone and its potential in the treatment of neurological diseases [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 433.
- [106] 李歌, 代云, 冀梁, 等. 百里醌对脑小血管病大鼠认知功能及氧化应激的影响 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(11): 1387-1391.
- [107] Tan Z H, Qiu J, Zhang Y T, *et al.* Tetramethylpyrazine alleviates behavioral and psychological symptoms of dementia through facilitating hippocampal synaptic plasticity in rats with chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 646537.
- [108] Wang Z, Yang Y, Liu M, *et al.* *Rhizoma Coptidis* for Alzheimer's disease and vascular dementia: A literature review [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(4): 358-368

[责任编辑 赵慧亮]